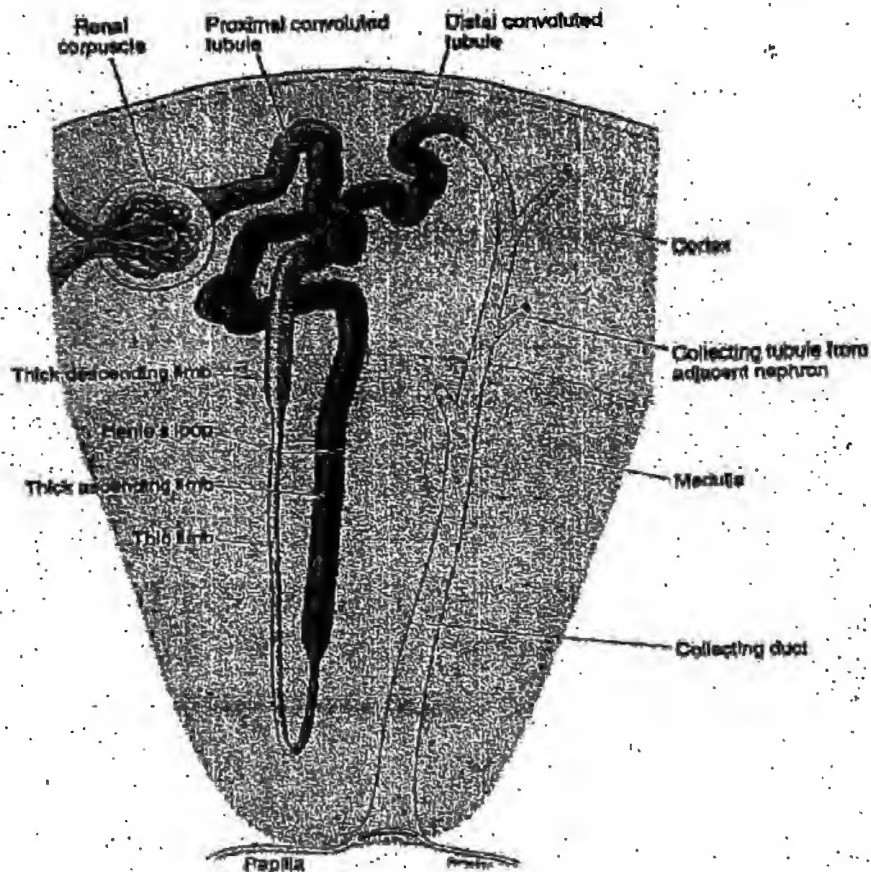


Special pathology



Dr. Leena Ghabro

Presented by: Jude Hulou

The Kidney and Its Collecting System

- Kidney is a structurally complex organ that has evolved to subserve a number of important functions.
- The kidney can be divided into an outer cortex and an inner medulla.
- The renal medulla consists of 10-18 conical or pyramidal structures, the medullary pyramids. From the base of each medullary pyramid, parallel arrays of tubules, the medullary rays, penetrate the cortex.

- The nephron is the functional unit of the kidney. Each kidney composed of 1-4 million nephrons. Each nephron consists of:

- 1) A dilated portion, the renal corpuscle.
- 2) The proximal convoluted tubule.
- 3) The thin and thick limbs of Henle's loop.
- 4) The distal convoluted tubule.
- 5) The collecting duct.

The Renal Corpuscle:

- Consists of a tuft of capillaries, the glomerulus, surrounded by a double-walled epithelial capsule called glomerular (Bowman's) capsule.
- ✓ The internal layer (visceral layer) of the capsule envelops the capillaries of the glomerulus.
- ✓ The external layer (parietal layer) forms the outer limit of the renal corpuscle.

Between the two layers of Bowman's capsule is the urinary space, which receives the fluid filtered through the capillary wall and the visceral layer.

- Each renal corpuscle has a vascular pole, where the afferent arteriole enters and the efferent arteriole leaves and a urinary pole, where the proximal convoluted tubule begins.

الكلى والجهاز الجانبي

- تعد الكلى عضواً معقداً التركيب تطور ليؤمن عدداً من الوظائف الهامة.

- تقسم الكلى إلى القشر الخارجي واللب الداخلي.

- يتألف اللب من 10 إلى 18 بنية مخروطية أو هرمية تدعى بالأهرام اللبية. تخرج من قاعدة كل هرم لببي منظومة متوازية من النبيبات تخترق القشرة وتدعى بالأشعة اللبية.

- يمد النفرون الوحدة الوظيفية في الكلى، وتتألف كل كلية من 1-4 مليون نفرون.

يتألف النفرون من:

- (1) جزء متسع هو الجسيمة الكلوية.

- (2) الأنبوب المَعْوَج الداني.

- (3) الذراع الرفيع والشخين من عروة هنلي.

- (4) الأنبوب المَعْوَج البعيد.

- (5) القناة الجامعة.

الجسيمة الكلوية:

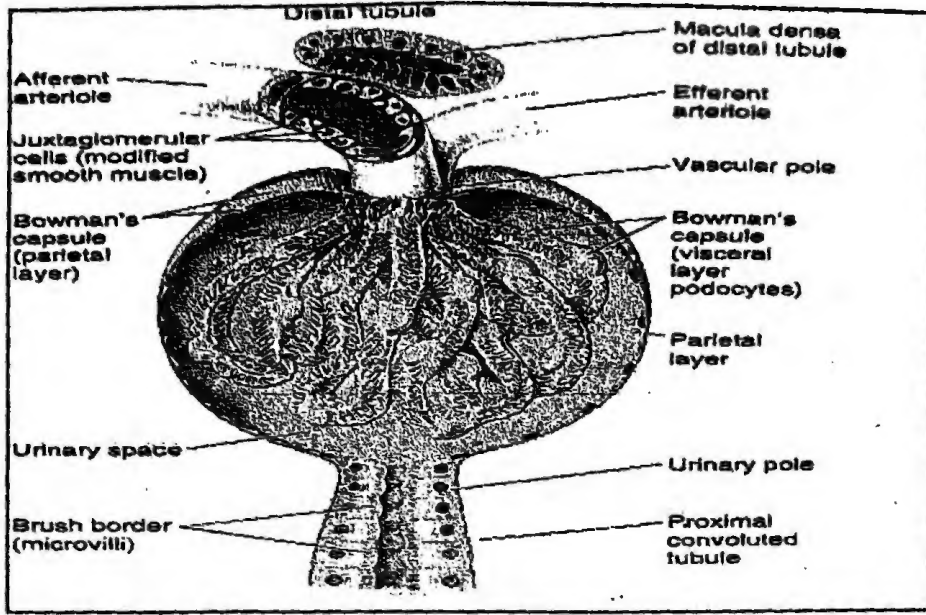
- تتألف من مجموعة من الشعيرات الدموية (الكبيبة) تحاط بمحفظة ظاهرية مضاعفة الجدار تسمى المحفظة الكبيبية (محفظة بومان).

- ✓ الطبقة الداخلية (الحشوية) من المحفظة تغلف شعيرات الكبيبة.

- ✓ الطبقة الخارجية (الجدارية) تشكل الحدود الخارجية للجسيمة الكلوية.

نجد بين هاتين الطبقتين لمحفظة بومان الفراغ البولي الذي تتجمع فيه السوائل المرتشحة عبر جدار الشعيرات والطبقة الحشوية لمحفظة بومان.

- كل جسيمة كلوية لها قطب وعائي يدخل منه الشريان الوارد ويخرج منه الشريان الصادر، وقطب بولي يبدأ منه الأنبوب المَعْوَج الداني.



- The glomerular capillary wall:

- * A thin layer of fenestrated endothelial cells.
- * A glomerular basement membrane (GBM): a trilaminar structure composed of a central electron dense zone, or lamina densa, bordered by two narrow electron-lucent layers, the lamina rara interna and the lamina rara externa.

The GBM consists of collagen (mostly type IV), laminin.

Type IV collagen forms a network suprastructure to which other glycoproteins attach. They are primarily responsible for the **negative** charge of the GBM.

- * The visceral epithelial cells (podocytes): are structurally complex cells that possess interdigitating processes embedded in and adherent to the lamina rara externa of the basement membrane.

Adjacent foot processes (pedicels) are separated by 20- 30 nm wide filtration slits, which are bridged by a thin diaphragm.

- جدار شعيرات الكلية:

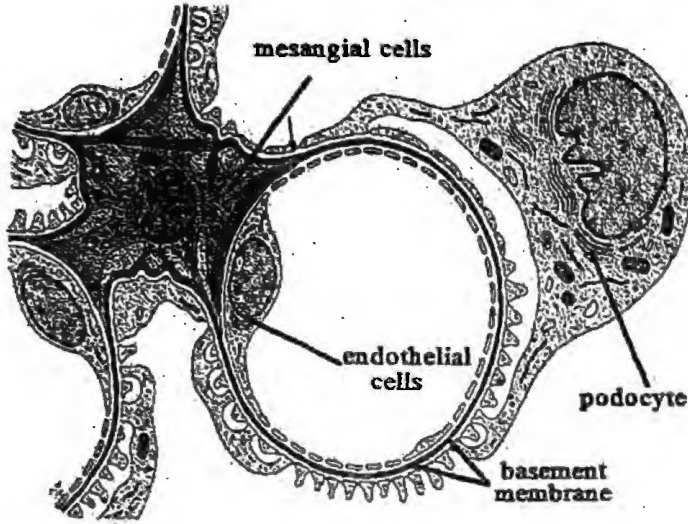
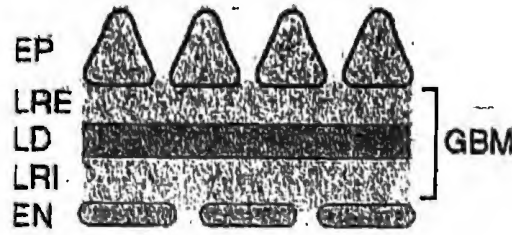
- * طبقة رقيقة من الخلايا البطانية المنقبذة.
- * الفشاء القاعدي الكببيبي: عبارة عن بنية ثلاثية الطبقات تتألف من منطقة مركزية كثيفة للإلكترونات (الصفيفة الكثيفة)، تحدد بطبقتين ضيقتين شافقتين للإلكترونات (الطبقة النيرة الداخلية والطبقة النيرة الخارجية).
- يتألف الفشاء القاعدي الكببيبي من ألياف الكولاجين (غالباً النوع الرابع) واللامينين.

يشكل النوع الرابع من الكولاجين فوق بنى شبكية تتصل بها الفليكوبروتينات الأخرى المسؤولة بشكل رئيسي عن الشحنة السلبية للفشاء القاعدي الكببيبي.

- * الخلايا الظهارية الحشوية (الخلايا الرجلاء): خلايا معقدة التركيب تملك استطالات (أقدام) متشابكة منظمرة وملتصقة بالطبقة النيرة الخارجية للفشاء القاعدي.

الاستطالات القدمية المتجاورة تتفصل عن بعضها بشقوق الترشيع الواسعة (20-30 نانومتر) والتي تغطي بحجاب (غشاء) رقيق.

* لها استطالات أولية وثانوية، و الشقوق التي تفصل بين الاستطالات الثانوية تغطي بغشاء مشكلة حاجزا للترشيح الكببيبي.



نلاحظ الغشاء القاعدي basement membrane لا يحيط بلمعة الشعيرات بشكل كامل (غير مستمر)، وإنما يكمله مطرق تفرزه الخلية المسراقية.

- The entire glomerular tuft is supported by **mesangial cells** lying between the capillaries.

تُدعم اللمة الكبيبية بكاملها بخلايا مسراق الكبيبة التي تتوضع بين الشعيرات.

ملاحظة: الخلايا المسراقية تفرز المطرق ليشكل شبكة تتوضع ضمنها هذه الخلايا.

Basement membrane-like mesangial matrix forms a meshwork through which the mesangial cells are centered.

These cells, of mesenchymal origin, are contractile, phagocytic, and capable of proliferation, of laying down both matrix and collagen, and of secreting several biologically active mediators.

حيث يشكل مطرق الخلايا المسراقية الشبيه بالغشاء القاعدي شبكة تتمركز فيها خلايا مسراق الكبيبية.

هذه الخلايا المسراقية (التي تنشأ من أصل متوسطي) قلوصة ومبلعمة ولها القدرة على التكاثُر، كما أنها تشكل المطرق والكولاجين وتفرز العديد من الوسائط الفعالة حيويًا.

- The major characteristics of normal glomerular filtration are:

- o An extraordinarily high permeability to water and small solutes, because of the highly fenestrated nature of the endothelium.
- o Impermeability to proteins, such as molecules of the size of albumin (70 kD) or larger.

من الخصائص الأساسية للرشح الكبيبي الطبيعي:

- o النفوذية العالية الاستثنائية للماء والذوائب الصغيرة بسبب طبيعة البطانة المثقبة بشكل كبير.
- o عدم النفوذية للبروتينات مثل الجزيئات التي تكون بحجم الألبومين (70 كيلودالتون) أو أكبر.

This property of the glomerular filtration barrier allows discrimination among various protein molecules, depending on their size (the larger, the less permeable) and charge (the more cationic, the more permeable).

The charge-dependent restriction is important in the virtually complete exclusion of albumin from the filtrate, because albumin is an anionic molecule.

- **The podocyte** is important for the maintenance of glomerular barrier function; its slit diaphragm presents a size-selective distal diffusion barrier to the filtration of proteins.

Proteins (Nephrin) located in the slit diaphragm control glomerular permeability.

Nephrin is an adhesion molecule, localized to the slit diaphragm between the foot processes. Within the cytoplasm of the foot processes, nephrin forms molecular connections with podocin, CD2-associated protein, and ultimately the actin cytoskeleton.

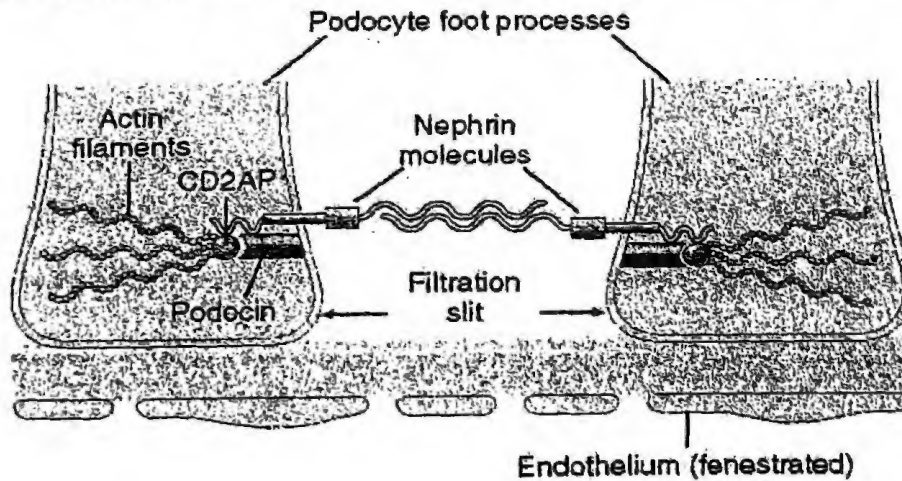
تسمح هذه الخاصية لحاجز الترشيح الكببي بالتفريق بين جزيئات البروتين المتنوعة اعتماداً على أحجامها (الأكبر حجماً أقل نفوذاً) وشحنتها (الأكثرها بطنية أكثر نفوذاً).

تكمّن أهمية التقييد المعتمد على الشحنة في الاستبعاد الكامل تقريباً للألبومين من عملية الترشيح لكونه جزيءً أنيوني (سلبى الشحنة، صاعدي).

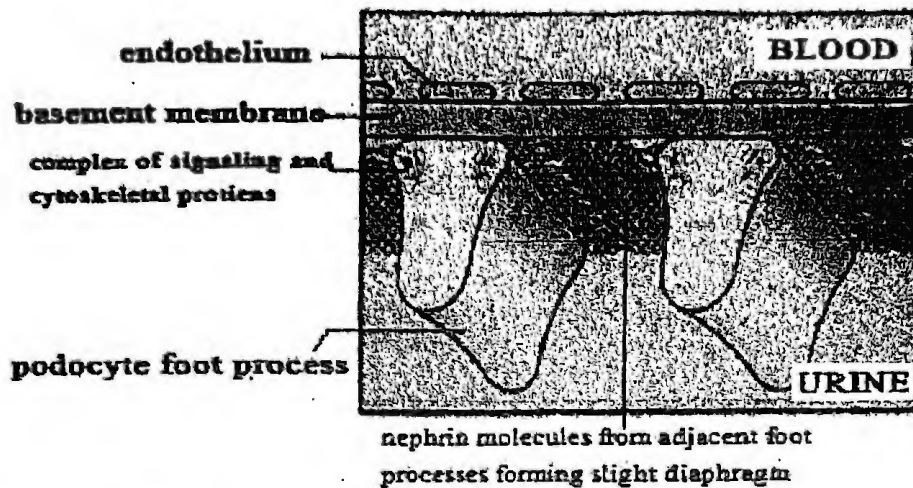
الخلايا الرجاء هامة للمحافظة على وظيفة الحاجز الكببي، فغشاء شقوقها (الشقوق التي تفصل بين استطالاتها الثانوية) يشكل حاجز انتشار بعيد انتقائي للحجم لترشيح البروتينات.*

تتحكم البروتينات (النفرين) المتوضعة في غشاء الشقوق بالنفوذية الكببية.

النفرين هو جزيء التصاق يتوضع في غشاء الشقوق بين الاستطالات القاعدية. يشكل النفرين اتصالات جزيئية مع البودوسين و البروتين المرتبط بـ cd2، ويشكل أساساً كتيّن الهيكل الخلوي وذلك حين يتوغل الاستطالات القاعدية.



* آخر حاجز للجزيئات تمر به بعد مرورها بالغشاء القاعدي.



- Mutations or deficiencies of genes encoding proteins of the filtration slit diaphragm domain, including nephrin and several of its interacting protein partners, result in massive proteinuria.

Identification of The Primary Site of Renal Pathology:

- Diseases of the kidney are as complex as its structure, but their study is facilitated by dividing them into those that affect the four basic morphologic components:
 - Glomeruli.
 - Tubules.
 - Interstitium.
 - Blood Vessels.
- Glomerular diseases are often immunologically mediated, whereas tubular and interstitial disorders are more likely to be caused by toxic or infectious agents.
- Nevertheless, some disorders affect more than one structure.

Glomerular Diseases:

1. Primary Glomerular Diseases:

- Minimal-change disease.
- Focal and segmental glomerulosclerosis.
- Membranous nephropathy.

- الطفرات أو العوز في الجينات المرمزة للبروتينات المتوضعة في أغشية شقوق الترشيح (بما فيها النفرين والعديد من مشاركتها البروتينية المتفاعلة) تؤدي إلى بيلة بروتينية جسيمة.

تحديد الموقع الأولي للمرض الكلوي:

- إن آفات الكلية معقدة كتعقيد تركيبها إلا أن دراستها أصبحت أسهل بتقسيمها إلى آفات تصيب المكونات المورفولوجية الأربعة الأساسية للكلية:
 - الكبيبة.
 - الأنابيب الكلوية.
 - النسيج الخلالي.
 - الأوعية الدموية.
- إن أمراض الكبيبة تكون غالباً بتواسط مناعي، في حين أن اضطرابات الأنابيب الكلوية والنسيج الخلالي يرجع أن تكون ناجمة عن عوامل إنتانية أو سمية.
- ومع ذلك فإن بعض الاضطرابات تصيب أكثر من مكون واحد من مكونات الكلية.

أمراض الكبيبات:

1. أمراض الكبيبات الأولية:

- داء التبدلات الصغرى.
- تصلب الكبيبات البؤري القطعي.
- التهاب كبيبات الكلى الغشائي.

- Membranoproliferative GN^a (mesangiocapillary glomerulonephritis).
- Acute post-infectious GN.
- IgA nephropathy.
- Rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis.
- Chronic glomerulonephritis

2. Glomerulopathies Secondary to Systemic Diseases:

- Systemic immunological diseases such as Lupus nephritis.
- Vascular disorders such as hypertension.
- Metabolic diseases such as Diabetic nephropathy

3. Hereditary Disorders such as Alport syndrome.

Pathogenesis of Glomerular Injury:

- Immune mechanisms underlie most forms of primary glomerulopathy and many of the secondary glomerular disorders.
- Glomerulonephritis can be readily induced experimentally by antigen-antibody reactions.
- Glomerular deposits of immunoglobulins, often with components of complement, are found in the majority of individuals with glomerulonephritis.

1. Antibody-Mediated Injury:

- Two forms of antibody-associated injury have been established:
- Injury by antibodies reacting in situ within the glomerulus:
 - Either binding to insoluble fixed (intrinsic) glomerular antigens.
 - Or to molecules not normally present in the glomerulus but are "planted" within the glomerulus

- التهاب كبيبات الكلى الفشائي التكاثري (التهاب كبيبات الكلى المسراقي الشميري).
- التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للحمى.
- اعتلال الكلية بـ IgA
- التهاب كبيبات الكلى السريع المتروقي (الهلاكي).
- التهاب كبيبات الكلى المزمن.

2. اعتلال الكبيبات الثانوي الناجم عن امراض جهازية:

- أمراض مناعية جهازية كالتهاب الكلية الذئبي.
- اضطرابات وعائية كارتفاع الضغط.
- أمراض استقلابية مثل اعتلال الكلية السكري.

3. امراض وراثية كاعتلال البورت.

النلية المرضية للإصابات الكبيبية:

- تكمن الآلية المناعية وراء معظم أشكال اعتلال كبيبات الكلى الأولي والعديد من الأمراض الكبيبية الثانوية.
- ويمكن أن يحرض التهاب كبيبات الكلى تجريبياً بسهولة بواسطة تفاعلات (ضد-مستضد).
- الترسبات الكبيبية للفلوبيولينات المناعية (غالباً مع عناصر من المتممة) تتواجد عند أغلبية الأشخاص المصابين بالتهاب كبيبات الكلى.

1. الآفات المناعية بالأمراض الجهازية:

- أثبت وجود نوعين من الأضداد المرافقة للآفات الكلوية:
- الآفات المسببة بتفاعل الأضداد الموجهة ضد مستضدات متوضعة في الكبيبة:
 - ◀ الارتباط بمستضدات كبيبية غير ذوابة ثابتة (داخلية).
 - ◀ أو بجزيئات مزروعة في الكبيبة (لا تتواجد في الحالة الطبيعية في الكبيبة).

- Injury resulting from deposition of circulating antigen-antibody complexes in the glomerulus.

☒ Immune Complex Nephritis In Situ:

➤ Fixed intrinsic tissue antigens:

Anti-GBM* Antibody-Induced Glomerulonephritis:

- Antibodies are directed against intrinsic fixed antigens that are normal components of the GBM proper.
- The GBM antigen is a component of the noncollagenous domain (NC1) of the $\alpha 3$ chain of collagen type IV that is critical for maintenance of GBM suprastructure.
- Often the anti-GBM antibodies cross-react with other basement membranes, especially those in the lung alveoli, resulting in simultaneous lung and kidney lesions (Goodpasture syndrome).
- The antibodies bind along the entire length of the GBM, resulting in a diffuse linear pattern of staining for the antibodies by immunofluorescent techniques.

➤ Antibodies against Planted Antigens:

Planted antigens include cationic molecules that bind to anionic components of the glomerulus.

- Endogenous:
 - (DNA, nuclear proteins) which have an affinity for GBM components.
 - Large aggregated immunoglobulins, immune complexes, which deposit in the mesangium because of their size.
- Exogenous:
 - Infectious agents (Bacterial products).
 - Drugs.

- الآفات الناتجة عن ترسب معقدات ضد - مستضد الدورانية في الكبيبة.

☒ التهاب الكلية الالاد (الموضع) بالمعقد المناعي:

◀ مستضدات نسيجية داخلية أصلية أو ثابتة:

التهاب كبيبات الكلى المحرض بالأضداد الموجهة لمستضدات في الغشاء القاعدي:

- في هذا النوع من الإصابة تكون الأضداد موجهة ضد مستضدات أصلية داخلية تعد من المكونات الطبيعية للفلالة المخصوصة للغشاء القاعدي الكبيبي.
- يعتبر هذا المستضد (الموجود في الغشاء القاعدي الكبيبي) مكوناً من مكونات المنطقة غير الكولاجينية (NC1) من السلسلة الف3 من الكولاجين ذو النموذج الرابع، ويعد ضرورياً للمحافظة على البنية القوية للغشاء القاعدي الكبيبي.
- إن الأضداد لمستضدات الغشاء القاعدي غالباً ما تكون متصالية التفاعل مع أغشية قاعدية أخرى خاصة الأغشية في الأسناخ الرئوية مما يسبب آفات رئوية وكلى متوافقة (متلازمة غودباستر).
- ترتبط الأضداد مع كامل طول الغشاء القاعدي مسببة نماذج خطية منتشرة من الأضداد الملونة عند استخدام التقنيات المناعية المتألقة.

◀ الأضداد ضد مستضدات مزروعة في الكلية:

تشمل المستضدات المزروعة الجزئيات المهبطية (إيجابية الشحنة) التي ترتبط مع المكونات الأنيونية (السلبية) للكبيبة. داخلية المنشأ:

- مثل الدنا والبروتينات النووية ذات الألفة لمكونات الغشاء القاعدي الكبيبي.
- الغلوبولينات المناعية الكبيرة المتجمعة (المعقدات المناعية) والتي تترسب في مسراق الكبيبة بسبب حجمها.

▪ خارجية المنشأ:

- العوامل الإنتانية (المنتجات البكتيرية).
- الأدوية.

- Antibodies that bind to most of these planted antigens induce a discrete pattern of Ig deposition detected as granular staining by immunofluorescence microscopy.

⊠ Circulating Immune Complex Glomerulonephritis:

- Glomerular injury is caused by the trapping of circulating antigen-antibody complexes within glomeruli.
- The antibodies have no immunological specificity for glomerular constituents, and the complexes localize within the glomeruli because of their physicochemical properties and the hemodynamic factors peculiar to the glomerulus.
- The antigens that trigger the formation of circulating immune complexes may be:

- Endogenous origin: GN associated with SLE.
- Exogenous: follows certain infections:
 - Microbial antigens include bacterial products (streptococci).
 - The surface antigen of hepatitis B & C virus antigens, and several viruses.
 - Some tumor antigens.

Antigen-antibody complexes are formed produce glomerular injury.

- It has long been thought that this injury is mediated and amplified by the binding of complement, but recent studies also point to the importance of engagement of Fc receptors on leukocytes and perhaps intrinsic renal cells as mediators of the injury process.
- The glomerular lesions usually exhibit leukocytic infiltration and proliferation of mesangial and endothelial cells.
- Immunofluorescence microscopy: the immune

- إن الأضداد التي ترتبط بمعظم هذه المستضدات المزروعة تحت على ترسيب نماذج متمزلة من الغلوبولينات تكشف كملخ حببيبة بالمجهر المناعي المتألق.

⊠ التهاب كبيبات الكلى الدوراني بالمعقد المناعي:

- في هذا النوع من التهاب الكلية تنجم الآفة الكبيبية عن التقاط معقدات ضد-مستضد الدورانية ضمن الكبيبة.

- الأضداد لا تملك أي نوعية مناعية لمكونات الكبيبة، وتتوضع المعقدات في الكبيبة بسبب خواصها الكيميائية الفيزيائية وبسبب عوامل ديناميكية دموية خاصة بالكبيبة.

- المستضدات التي تحرض على تشكل المعقدات المناعية الدورانية قد تكون:

- داخلية المنشأ: كما في التهاب كبيبات الكلى المترافق مع الذئبة الحمامية الجهازية.
- خارجية المنشأ: تتلو إلتانات معينة:

- مستضدات جرثومية تشمل منتجات بكتيرية (العقديات).

- المستضد السطحي لفيروسات التهاب الكبد B و C والعديد من الفيروسات.

- بعض مستضدات الأورام.

حيث تسبب معقدات ضد-مستضد إصابة كبيبية.

- كان يعتقد أن ربط المتممة هو ما يحدث الإصابة وبقاها، إلا أن دراسات حديثة أشارت إلى أهمية ربط مستقبلات الـ Fc في الكريات البيضاء وربما في الخلايا الكلوية داخلية المنشأ كوسائط لعملية الإصابة.

- تظهر الآفات الكبيبية عادة ارتشاح الكريات البيضاء وتكاثر الخلايا المسراقية والبطانية.

- الفحص بمجهر التألق المناعي: تشاهد المعقدات المناعية

complexes are seen as granular deposits along the basement membrane, in the mesangium, or in both locations.

- Localization of immune complexes in the glomerulus:

Electron microscopy reveals the immune complexes as electron-dense deposits that lie:

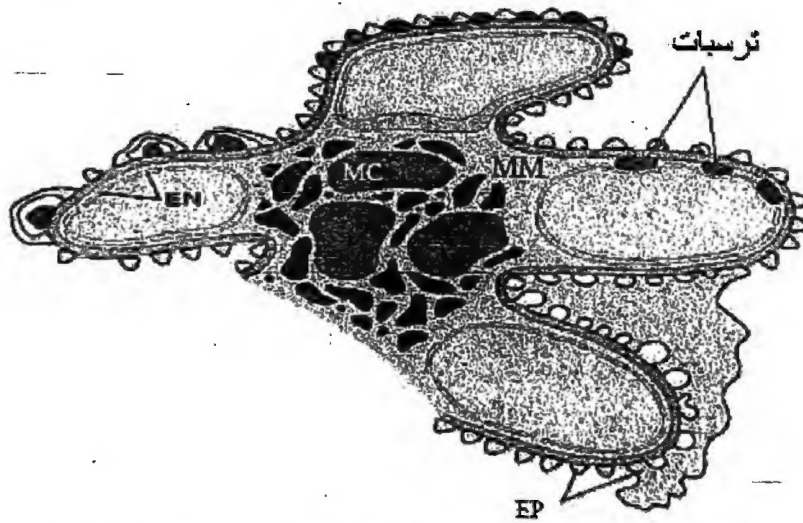
- ✦ Subepithelial humps (between the outer surface of the GBM and the podocytes) as in acute glomerulonephritis.
- ✦ Epimembranous deposits, as in membranous glomerulonephritis.
- ✦ Subendothelial deposits (between the endothelial cells and the GBM) as in membranoproliferative glomerulonephritis.
- ✦ Mesangial deposits, as in IgA nephropathy.
- ✦ Basement membrane.

كترسبات حببية على طول الغشاء القاعدي و في مسراق الكبيبة أو في الموقعين معاً.

- توضع المعقدات المناعية في الكبيبة:

يظهر الفحص بالمجهر الالكتروني المعقدات المناعية كترسبات كثيفة على الالكترونات تتوضع في:

- ✦ الحدبات تحت الظهارية (بين السطح الخارجي للغشاء القاعدي الكبيبي والخلايا الرجلاء) كما في التهاب كبيبات الكلى الحاد.
- ✦ ترسبات فوق الغشاء كما في التهاب كبيبات الكلى الغشائي.
- ✦ ترسبات تحت البطانة (بين الخلايا البطانية والغشاء القاعدي الكبيبي) كما في التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري.
- ✦ ترسبات مسراقية (في الميزنشيم) كما في اعتلال الكلية بـ IgA.
- ✦ الغشاء القاعدي.



EN: endothelium, EP: epithelium; MC: mesangial cell- MM: mesangial matrix

- Once deposited in the kidney, immune complexes may eventually be degraded, mostly by infiltrating neutrophils and monocytes, macrophages, mesangial cells, and endogenous proteases, and the inflammatory reaction may then subside.

ما إن ترسب المعقدات المناعية في الكلية حتى تتهقر في النهاية، غالباً بارتشاح العدلات ووحيدات النوى و البلاعم والخلايا المسراقية والبروتياز داخلي المنشأ، ويمكن للارتكاس الالتهابي عندها أن يخمد.

Such a course occurs when the exposure to the inciting antigen is short-lived and limited, as in most cases of poststreptococcal glomerulonephritis.

- If a continuous shower of antigens develops, as may be seen in SLE or viral hepatitis, repeated cycles of immune complex formation, deposition, and injury may occur, leading to a more chronic membranous or membranoproliferative type of glomerulonephritis.

2. Epithelial Cell Injury:

This can be induced by antibodies to visceral epithelial cell antigens; by toxins, as in an experimental model; conceivably by certain cytokines; or by still poorly characterized factors

3. Cell-Mediated Immunity in GN:

Presence of activated macrophages and sensitized T cells and their products (release a vast number of biologically active molecules) in the glomerulus in some forms of human and experimental glomerulonephritis.

هذه الحالة تحدث عندما يكون التمرض للمستضد المسبب قصير الأمد ومحدود كما في معظم حالات التهاب كبيبات الكلى التالي للإنتان بالمقدمات.

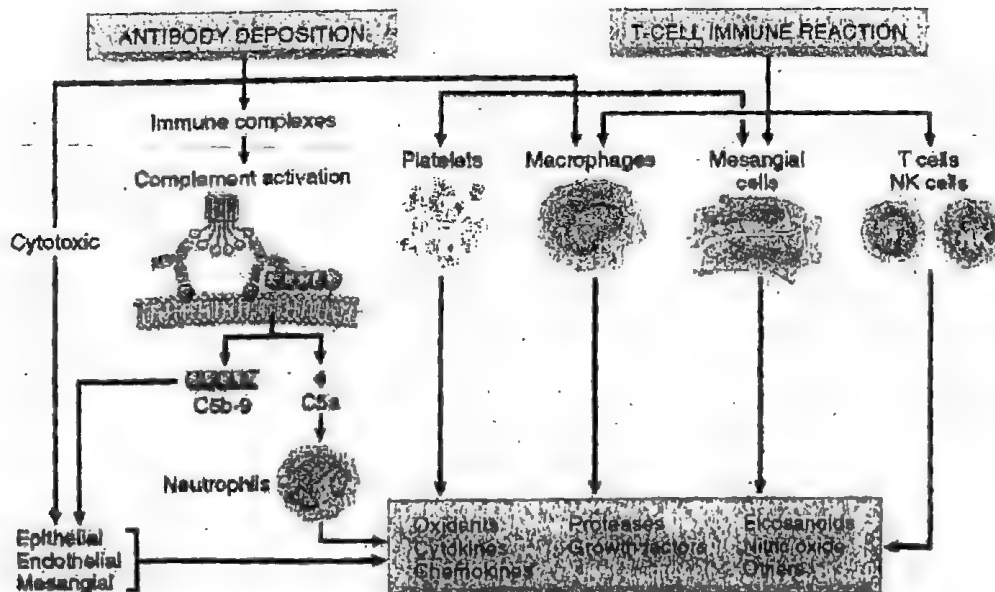
- إذا استمر شلال المستضدات بالتطور كما في الذئبة الحمامية والتهاب الكبد الفيروسي، سيؤدي إلى حدوث دورات متكررة من تشكل المعقدات المناعية إضافة إلى الترسب والأذية مما يؤدي إلى حالة مزمنة أكثر من التهاب كبيبات الكلى الفشائي أو الفشائي التكاثري.

2. أذية الخلايا الظهارية:

قد تُحرض بواسطة أعداد مستضدات خلايا ظهارية حشوية، كما يحرض بالسموم تجريبياً أو بسيتوكينات معينة عند البشر أو بعوامل لا تزال غير مميزة بشكل جيد.

3. المناعة المتواسطة بالخلايا في التهاب كبيبات الكلى:

تتضمن وجود البلاعم المفعلة وخلايا T المحسنة ومنتجاتها (تحرر عدد كبير من الجزيئات البيولوجية الفعالة) في الكبيبة في بعض أنواع التهاب كبيبات الكلى البشري والتجريبي.



1. Activation of Alternative Complement Pathway:

Occurs in the clinicopathologic entity called dense-deposit disease, also referred to as membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN type II).

Histologic Alterations:

1. Hypercellularity:

- Cellular proliferation of mesangial or endothelial cells.
- Leukocytic infiltration consisting mostly of neutrophils.
- Formation of crescents: proliferating parietal epithelial cells and infiltrating leukocytes occurs following an immune/inflammatory injury. It has a bad prognosis.

2. Basement Membrane Thickening:

- (Spikes - double-contour" or "tram-track" appearance.) best seen in sections stained with Special Stains.
- By electron microscopy: such thickening takes one of two forms:
 - Deposition of amorphous electron-dense material, most often immune complexes, on the endothelial or epithelial side of the basement membrane or within the GBM itself.
 - Thickening of the basement membrane due to increased synthesis of its protein components, as occurs in diabetic glomerulosclerosis.

3. Sclerosis:

is characterized by accumulations of extracellular collagenous matrix, either confined to mesangial areas as is often the case in diabetic glomerulosclerosis, or involving the capillary loops,

4. تفعل طريق الطائفة البدن:

يحدث في كيان سريري مرضي يدعى مرض الترسيب الكثيف، ويشار إليه أيضاً بالتهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري النوع 2.

التبدلات النسيجية:

1. فرط الخلوة:

- التكاثر الخلوي للخلايا المسراقية أو البطانية.

- ارتشاح الكريات البيضاء خاصة العدلات.

- تشكل الأهلة*: حيث يتم تكاثر الخلايا الجدارية الظهارية وارتشاح الكريات البيضاء بعد الإصابة المناعية/الالتهابية. إنذارها سيء.

2. تثخن الغشاء القاعدي:

- (بشكل شويكات أو ينتظم ضمن خط زردى مضاعف أو بشكل علامة مسكة القطار، وأفضل ما يشاهد في المقاطع المصطبغة بصبغات خاصة.
- بالمجهر الإلكتروني: يأخذ هذا التثخن أحد شكلين:

◀ ترسب مواد غير متبلورة عديمة الشكل كثيفة للالكترولون (غالباً المعقدات المناعية) على الجانب البطاني أو الظهاري من الغشاء القاعدي أو في الغشاء القاعدي نفسه.

◀ ثخانة الغشاء القاعدي بسبب التركيب المتزايد لمكوناته البروتينية، كما في تصلب الكبيبات السكري.

3. التصلب:

يتميز بتراكم المطرق الكولاجيني خارج الخلوي بشكل مقتصر على المنطقة المسراقية كما هي الحالة عادة في تصلب الكبيبات السكري أو في العرى الشمرية أو في كليهما.

or both.

4. Halinosis: denotes the accumulation of eosinophilic homogeneous material by light microscopy.

5. Other: Necrosis- Thrombosis.

Classification of glomerular disease by distribution :

✓ Classification of disease distribution when many glomeruli are considered:

- Focal: disease affecting only some of the glomeruli.
- Diffuse: disease affecting most or all glomeruli.

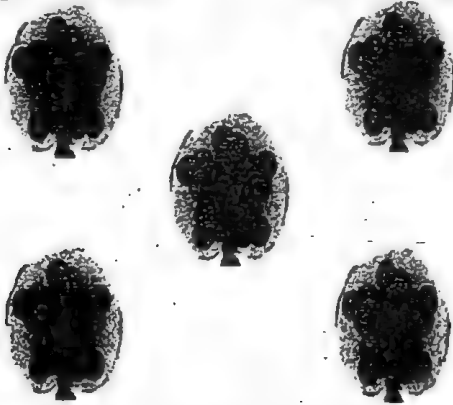
✓ Classification of disease distribution when single glomeruli are considered:

- Segmental: a lesion involving only a part of the glomerulus.
- Global: a lesion involving the entire glomerulus.

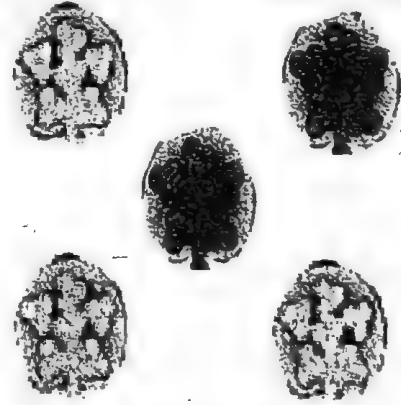
Global
Glomerulonephritis



Segmental
Glomerulonephritis



Diffuse Glomerulonephritis



Focal Glomerulonephritis

A good rule of thumb is that at least 5 to 10 glomeruli should be examined in order to assess properly the extent and severity of the disease.

The Role of Renal Biopsy:

The renal biopsy is an invaluable method used in the

4. الهالين: يدل على تراكم مادة حمضية متجانسة تحت المجهر الضوئي.

5. ليدان آخره: كالنخر والتخثر.

تصنيف النوراض الكبيبية حسب التوزع:

✓ تصنيف توزع المرض في حال الإصابة الكبيبية المتعددة:

▪ **بؤرية:** يصيب المرض بعض الكبيبات فقط.

▪ **منتشرة:** يصيب المرض معظم أو كل الكبيبات.

✓ تصنيف توزع المرض في حال إصابة كبيبة واحدة:

▪ **مقطعي:** الآفة تؤثر على جزء من الكبيبة.

▪ **شامل:** الآفة تؤثر على كامل الكبيبة.

هناك قاعدة جيدة استخلصت من التجربة وهي أنه يجب أن تفحص 5-10 كبيبات على الأقل لتقييم امتداد وشدة المرض.

دور خزعة الكلية:

تعد خزعة الكلية طريقة قيمة تستخدم لتقييم المصابين

evaluation of patients with renal disease By this procedure :

- ⊗ Provide a diagnosis that allows the clinician to make an informed prognosis and assign lesion-specific treatment.
- ⊗ Specific cause for renal injury.
- ⊗ Assess the active acute lesions versus advanced chronic lesions
- ⊗ Describe new renal disease, adverse effect or therapeutic effects of new drugs.

بأمراض الكلى:

- ⊗ تؤمن تشخيص يسمح للطبيب السريري أن يحدد الإنذار بشكل مدروس وكذلك المعالجة النوعية للأفة.
- ⊗ سبب نوعي للإصابة الكلوية.
- ⊗ تقييم الآفات الحادة الفعالة والآفات المزمنة المتقدمة.
- ⊗ تصف الأمراض الكلوية الجديدة والآثار الضارة أو التأثيرات العلاجية للأدوية الجديدة.*

يجب أن تحوي جرعة الكلى على 5-10 كبيبات على الأقل (خاصة لتشخيص الآفات البؤرية)

Processing of Renal Sample:

- Most renal biopsies are done by either the percutaneous route using a cutting needle or by direct open biopsy.
- The specimen should be divided:
 - Two samples measuring 1-2 mm are taken from each end and placed in a cold solution of 2% glutaraldehyde in phosphate or cacodylate buffer for (EM) studies
 - Then, two samples measuring 1-2 mm is snap frozen in liquid nitrogen or in isopentane cooled on dry ice for (IF) studies
 - The remaining tissue is placed in formaldehyde for (LM).

معالجة العينة الكلوية:

- معظم الخزعة الكلوية تؤخذ عن طريق الجلد باستخدام إبرة قاطعة أو بالفتح المباشر.
- يجب أن تقسم العينة إلى:
 - عينتين بقياس 1-2 ملم تؤخذ من كل نهاية* وتوضعان في محلول بارد: 2% غلوتارالدهيد في جملة دافئة من الفوسفات أو الكاكوديلاط للدراسة بالمجهر الإلكتروني.
 - ثم تؤخذ عينتان بقياس 1-2 سم في صكة متجمدة من سائل نيتروجيني أو في إيزوبنتان رطب على جليد جاف للدراسة بالمجهر المتاعي المتألق.
 - يوضع النسيج المتبقي في الفورم الدهيد للدراسة بالمجهر الضوئي.

Processing of Renal Samples:

- 1) Light microscopy: sections stained with:
 - ✓ Hematoxylin and eosin: doesn't define the basement membrane.
 - ✓ Standard Special Stains:

معالجة العينات الكلوية:

- 1) الفحص بالمجهر الضوئي: تصبغ المقاطع بـ:
 - ✓ صبغة الهيماتوكسيلين إيوزين: لا تحدد الغشاء القاعدي.
 - ✓ صبغات خاصة معيارية:

* الآفات الناتجة عن المعالجة.

* من المحيط حيث توضع الكبيبات.

- Periodic acid-Schiff (PAS) to define GBM pathology (red).
- Masson trichrome to demonstrate interstitial and glomerular scarring (blue-staining collagen). It's used to illustrate sclerosis and fibrosis of kidney.
- Jone's - Silver-Methenamine to define GBM pathology (Brown).
- Congo red for amyloid.

2) Immunofluorescence: to demonstrate deposits of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, Fibrinogen, kappa, lambda) and complement is required for adequate pathologic evaluation.

3) Electron Microscopy: is required for the diagnosis of some diseases, such as: thin basement membranene nephropathy, and may reveal a diagnosis that was unsuspected after light and immunofluorescence examination, such as Fabry disease or hereditary nephritis

Clinical Manifestations of Glomerular Diseases :

- The clinical manifestations of glomerular disease are clustered into the five major glomerular syndromes :

1. Nephrotic syndrome.
2. Nephritic syndrome.
3. Rapidly progressive glomerulonephritis.
4. Chronic renal failure.
5. Isolated urinary abnormalities.

- Glomerular injury determined by immune complex localization:

- Epithelial pattern: Non-inflammatory lesion, massive proteinuria (e.g. nephrotic syndrome).
- Endothelial pattern - Inflammation, exudation,

- صبغة حمض شيف الدوري لتحديد إمراضية الغشاء القاعدي الكببي (أحمر).
- صبغة ماسون ثلاثية الألوان (للتسيج الضام) لتوضيح التقب الخلالي والكببي (تلون أزرق للكولاجين). وتستخدم لتوضيح تليفات وتصلبات الكلية.
- صبغة جونز (الميثينامين-فضة): لتحديد إمراضية الغشاء القاعدي الكببي (بني).
- كونغو الأحمر للمادة النشوانية.

(2) التآلق المناعي: لتوضيح ترسبات الغلوبولينات المناعية (IgG, IgA, IgM, فبرينوجين، غابا، لمداء) وتكون المتممة ضرورية للتقييم الإمراضي الكافي.

(3) الفحص بالمجهر الإلكتروني: ضروري لتشخيص بعض الأمراض (مثل: اعتلال الكلية ذو الغشاء القاعدي الرقيق) وقد يظهر تشخيص غير متوقع بعد الفحص بالمجهر الضوئي والمناعي المتآلق مثل مرض فابري أو التهاب الكلية الوراثي.

الوظاهر السريرية للأمراض الكببية:

- تتجمع المظاهر السريرية للأمراض الكببية في خمسة متلازمات كببية رئيسية:

1. المتلازمة الكلائية.
2. متلازمة التهاب الكلية.
3. التهاب كببيات الكلى المتفرقي السريع.
4. قصور كلوي مزمن.
5. تشوهات بولية منعزلة.

- تحدد الإصابة الكببية بتوضع المعقدات المناعية:

- النموذج الظاهري: آفة غير التهابية، بيلة بروتينية شديدة (كما في متلازمة الكلائية).
- النموذج البطاني: التهاب ونضح وتكاثر وانخفاض سريع

✳ حيث نستخدم أضداد هذه الغلوبولينات

proliferation, rapid decline in GFR.

Often associated with podocyte injury and nephrotic syndrome.

- Mesangial pattern - Mesangial cell proliferation, hematuria, asymptomatic proteinuria, often associated with podocyte injury and nephrotic syndrome.

☐ The nephrotic syndrome:

- is characterized by:
 - Massive proteinuria, with the daily loss of ≥ 3.5 g of protein (less in children).
 - Hypoalbuminemia, with plasma albumin levels < 3 gm/dL.
 - Generalized edema: due to decrease of Albumin.
 - Hyperlipidemia and lipiduria \rightarrow (lipid in the urine).

في معدل الرشح الكبيري.
تترافق عادةً مع إصابة الخلايا الرجلاء و المتلازمة الكلائية.

- النموذج المسراحي: تكاثر الخلايا المسراقية وبيلة دموية وبيلة بروتينية لا عرضية.
تترافق عادةً مع إصابة الخلايا الرجلاء و المتلازمة الكلائية.

☐ الملاحظة الكلائية:

- تتميز بـ:

- بيلة بروتينية شديدة: فقدان يومي للبروتين بمقدار 3.5 غرام أو أكثر (أقل عند الأطفال).
- نقص البومين الدم: حيث يكون مستوى الألبومين في البلازما أقل من 3 غ/دل
- وذمة معممة: بسبب انخفاض الألبومين.
- فرط شحوم الدم وبيلة شحمية (شحوم في البول).

إن انخفاض الألبومين يحث الكبد على تعويضه فيقوم بتشكيل الألبومين والبروتينات الشحمية لترتفع نسبة الشحوم في الدم.

- The largest proportion of protein lost in the urine is albumin, but globulins are also excreted in some diseases.
- The ratio of low-to-high-molecular-weight proteins in the urine in various cases of nephrotic syndrome is a manifestation of the selectivity of proteinuria.
 - ✓ A highly selective proteinuria consists mostly of low-molecular-weight proteins (albumin, 70 kD; transferrin, 76 kD molecular weight)
 - ✓ A poorly selective proteinuria consists of higher molecular-weight globulins in addition to albumin. This condition is dangerous.

- يشكل الألبومين أكبر نسبة من البروتين المطروح في البول، كما تفقد أيضاً الغلوبولينات في بعض الأمراض.
- نسبة البروتينات منخفضة إلى مرتفعة الوزن الجزيئي في البول في حالات متعددة من المتلازمة الكلائية عبارة عن مظهر لانتقائية البيلة البروتينية:
 - ✓ إن البيلة البروتينية عالية الانتقائية تتألف غالباً من بروتينات منخفضة الوزن الجزيئي (البومين 70 كيلودالتون، ترانسفيرين 76 كيلودالتون).
 - ✓ بينما البيلة البروتينية منخفضة الانتقائية تتألف من غلوبولينات مرتفعة الوزن الجزيئي إضافة إلى الألبومين. وهذه الحالة خطيرة.

Causes الأسباب			
Primary Glomerular Diseases:		أمراض كبيبية أولية:	
	Children	Adults	
Membranous glomerulopathy	35%	5%	اعتلال الكبيبات الغشائي
Minimal-change disease	10%	65%	التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى
Focal segmental glomerulosclerosis	30%	10%	تصلب الكبيبات البؤري القطعي
Membranoproliferative glomerulonephritis	10%	10%	التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري
Focal, "pure mesangial," IgA nephropathy	15%	10%	اعتلال الكلية البؤري المسراقي الصغرى، المناعي IgA
Systemic Diseases		أمراض جهازية	
Diabetes mellitus		الداء السكري	
Amyloidosis		الداء النشواني	
Systemic lupus erythematosus		ذئبة حمامية جهازية	
Infections (malaria, syphilis, hepatitis B)		إنتانات (الملاريا، الزهري، التهاب الكبد B)	
Malignancy (carcinoma, melanoma)		الخباثات (سرطانة، ميلانوما)	
Miscellaneous (bee-sting allergy, hereditary nephritis)		متنوع (حساسية لسع النحل، التهاب الكلى الوراثي)	
Approximate prevalence of <u>primary</u> disease = 95% of nephrotic syndrome in children , 60% in adults.			

- The mechanism of action of the marked proteinuria are unclear but:
- The ultrastructural changes suggest the loss of the fixed glomerular capillary polyanionic layer(s), which normally lead to the negative charge of the glomerular capillary wall, may allow albumin and other negatively charged proteins to seep through in increasing amounts.
- The current leading hypothesis is that minimal-change disease involves some immune dysfunction, eventually resulting in the

- إن آلية حدوث البيلة البروتينية الملحوظة غير واضحة ولكن:

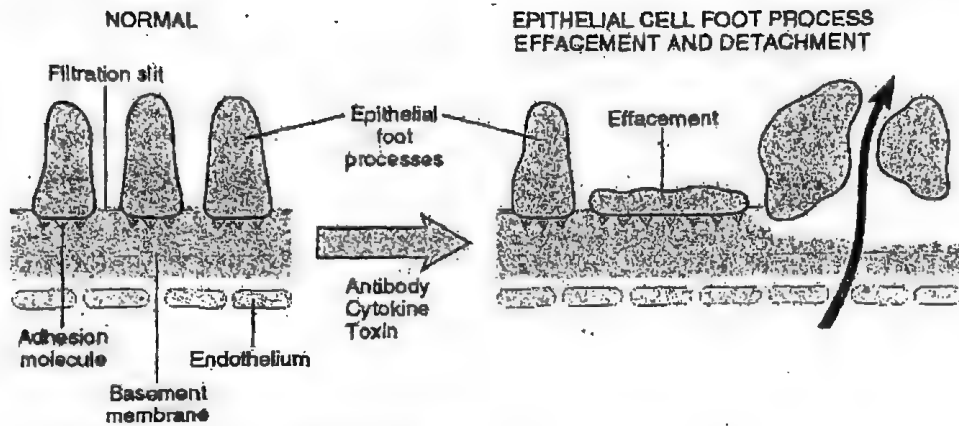
➤ توحى التغيرات البنيوية المستدقة بفقدان الطبقة أو الطبقات الشعيرية الكبيبية الطبيعية المتعددة الشحنات التي تكسب جدار الشعيرات الكبيبية الشحنة السالبة في الحالة الطبيعية. وبفقدانها يسمح للألبومين والبروتينات الأخرى المشحونة سلبياً أن تتسرب من خلال الجدار بكميات متزايدة.

➤ والفرضية السائدة حالياً هي أن مرض التغيرات الصغرى يشمل خلل وظيفي مناعي يؤدي في النهاية إلى إحصاف (إنتاج معقدات من عناصر بسيطة) سيتوكنين يعمل على

elaboration of a cytokine that damages visceral epithelial cells and amplify glomerular capillary permeability causes proteinuria.

- Recently, mutations in several podocyte proteins, including nephrin and podocin localized to the slit diaphragm, cause marked proteinuria in the absence of an immune injury.

- Epithelial cell injury:



The postulated sequence is a consequence of antibodies specific to epithelial cell antigens, toxins, cytokines, or other factors causing injury; this results in foot process effacement and sometimes detachment of epithelial cells and protein leakage through defective GBM and filtration slits.

☒ Acute nephritic syndrome:

- Is due to glomerular disease and is dominated by:
 - * The acute onset of usually grossly visible hematuria (red blood cells in urine).
 - * Hypertension (it's not found in nephrotic syndrome).
 - * Mild to moderate proteinuria.
- It is characteristic presentation of:
 - ✓ acute poststreptococcal GN.
 - ✓ crescentic GN.
 - ✓ It may occur in SLE.

تخريب الخلايا الظهارية الحشوية ويزيد من نفوذية الشبكات الكبيبية مسبباً بيلة بروتينية.

- مؤخراً، إن الطفرات التي تصيب العديد من بروتينات الخلايا الرجلاء بما فيها النفرين والبودوسين المتوضعة في غشاء الشقوق تسبب بيلة بروتينية واضحة حتى في غياب الإصابة المناعية.
- إصابة الخلايا الظهارية:

إن هذا التسلسل الافتراضي هو نتيجة الأضداد النوعية لمستضدات الخلايا الظهارية كالسموم والسيطوكينات أو أي عوامل أخرى تسبب إصابة؛ يؤدي هذا إلى امحاء الاستطالات القدمية وانفصال الخلايا الظهارية في بعض الأحيان وتسرب البروتين عبر الغشاء القاعدي الكبيبي الميب وشقوق الترشيح.

☒ متلازمة التهاب الكلى الحاد:

- تحدث بسبب أمراض كبيبية و يغلب عليها:
 - * البداية الحادة لبيلة دموية غالباً، تكون مرئية عياناً (كريات دم حمراء في البول).
 - * ارتفاع الضغط (لا تجده في المتلازمة الكلائية).
 - * بيلة بروتينية منخفضة إلى متوسطة.
- هي مظاهر مميزة ل:
 - ✓ التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للخمج بالمقدييات.
 - ✓ التهاب كبيبات الكلى الهلالي.
 - ✓ يمكن أن تحدث في الذئبة الحمامية الجهازية.

- ☒ **Rapidly progressive glomerulonephritis:** is characterized as a nephritic syndrome with rapid decline (hours to days) in GFR.
- ☒ **Isolated urinary abnormalities:** Glomerular hematuria and/or subnephrotic proteinuria.
- ☒ **Chronic renal failure:** characterized by prolonged symptoms and signs of uremia, is the end result of all chronic renal parenchymal diseases.

Classification of Primary Glomerulonephritis by Predominant Clinical Manifestations:

Glomerular lesions are subdivided into:

- Those associated with the nephrotic syndrome or persistent proteinuria.
- Those seen in acute nephritis or hematuria.

☒ **التهاب كبيبات الكلى الحاد السريع:** يشبه متلازمة التهاب الكلى الحاد بانخفاض سريع (ساعات إلى أيام) في معدل الترشيح الكبيبي.

☒ **شذوذان بولية منعزلة:** بيلة دموية كبيبية و/أو بيلة بروتينية تحت كلائية.

☒ **فشل كلوي مزمن:** يتميز بأعراض مطولة وعلامات يوريميا (فرط يوريا الدم)، وهو النتيجة النهائية لكل الأمراض الكلوية البرانشيمية المزمنة.

تصنيف التهاب كبيبات الكلى الأولي حسب المظاهر السريرية السائدة:

تقسم الآفات الكبيبية إلى:

- الآفات المترافقة مع متلازمة كلائية أو بيلة بروتينية مستمرة.
- آفات تشاهد في التهاب الكلية الحاد أو بيلة دموية.

	Nephrotic syndrome المتلازمة الكلائية	Nephritic syndrome متلازمة التهاب الكلى	
Minimal change disease	+++++	-	داء التبدلات الصغرى
Focal segmental glomerulosclerosis	++++	+	تصلب الكبيبات البؤري القطعي
Membranous glomerulonephritis	++++	+	التهاب كبيبات الكلى الغشائي
IgA nephropathy	+++	++	اعتلال الكلى المناعي بـ IgA
Membranoproliferative GN	++	+++	التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري
Acute post-infectious GN	+	++++	التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للحمى
Crescentic glomerulonephritis	+	++++	التهاب كبيبات الكلى الهلالي

فَرَمَناها لَكم:

جود حلو

المحاضرة الثانية:

التهاب كبيبات الكلى الذولي

Primary Glomerulonephritis

First: Minimal-Change Disease (Lipoid Nephrosis):

- Minimal change glomerulopathy accounts for approximately 80% of all cases of the idiopathic nephrotic syndrome in childhood.
- The peak incidence is between 2 and 6 years of age.

Clinical Features:

- Massive proteinuria, there is commonly no hypertension or hematuria.
- Renal function remains good.
- The proteinuria usually is highly selective, most of the protein being albumin.

The mechanism of action of the marked proteinuria are unclear but:

- ♣ Loss of the fixed glomerular capillary polyanionic layer(s), which normally lead to the negative charge of the glomerular capillary wall, may allow albumin and other negatively charged proteins to seep through in increasing amounts.
- ♣ Circulating serum factors, cytokines that amplify glomerular capillary permeability, may also be of importance.
- ♣ Recently it has been found that the amount of nephrin in the podocytes is decreased and its distribution is altered in MCNS.

Light Microscopy:

- ⊕ The glomerulus is normocellular, the capillary loops are patent, and the basement membrane is normal in thickness.
- ⊕ The cells of the proximal tubules are often laden with lipid and protein, reflecting tubular

أولاً: داء التبدلات الصفري (الكلاء الشحوي):

- يشكل اعتلال كبيبات الكلى ذو التبدلات الصفري 80% تقريباً من حالات المتلازمة الكلوية مجهولة السبب في مرحلة الطفولة.

- تكون ذروة حدوث هذا المرض بعمر 2-6 سنوات.

المظاهر السريرية:

- بيلة بروتينية شديدة ولا يوجد عادة ارتفاع خفيف أو بيلة دموية.
- تبقى الوظيفة الكلوية جيدة.
- البيلة البروتينية عالية الانتقائية حيث يشكل الألبومين معظمها.

إن آلية عمل البيلة البروتينية المحدودة غير واضحة، ولكن نلاحظ:

- ♣ فقدان طبقة أو طبقات الشعيرات الكبيبية الطبيعية متعددة الأنوية (التي تكسب جدار الشعيرات الكبيبية الشحنة السالبة في الحالة الطبيعية) مما قد يسمح للألبومين والبروتينات الأخرى المشحونة سلباً أن تتسرب خلالها بكميات متزايدة.

- ♣ العوامل المصلية الدورانية كالمسيتوكينات التي تضخم نفوذية الشعيرات الكبيبية قد يكون لها أهمية أيضاً.

- ♣ اكتشف مؤخراً أن كمية النفرين الموجود في الخلايا الرجلاء تنخفض وأن توزيعها يتغير في التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصفري.

الفحص بالمجهر الضوئي:

- ⊕ تكون الكبيبة طبيعية الخلايا، والعرى الشعيرية سالكة، والغشاء القاعدي طبيعي الشحنة.

- ⊕ تكون خلايا الأنوب المروج الداني مكتنزة عادةً بالليبيدات والبروتين مما يدل على حود الامتصاص النسيبي للبروتينات

reabsorption of lipoproteins passing through diseased glomeruli (lipoid nephrosis).

الشحمية المارة بالكبيبات المصابة (كلاء شحمي).

- Electron Microscopy:

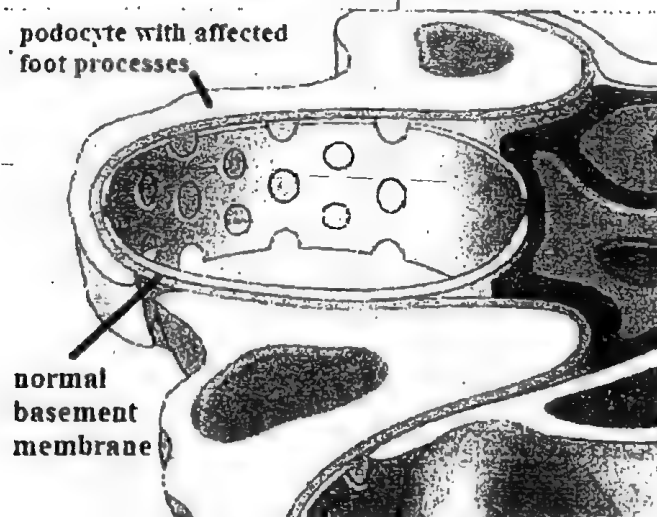
- * The principal lesion is in the visceral epithelial cells, which show a uniform and diffuse effacement of foot processes.
- * Foot process effacement is also present in other proteinuric states (e.g. membranous glomerulopathy, diabetic nephropathy).
- * Epithelial cell injury: The postulated sequence is a consequence of antibodies specific to epithelial cell antigens, toxins, cytokines, or other factors causing injury.

This results in foot process effacement and sometimes detachment of epithelial cells and protein leakage through defective GBM and filtration slits.

- الفحص بالمجهر الإلكتروني:

- * تكون الآفة الرئيسية في الخلايا الظهارية الحشوية (الرجلاء) التي تظهر امحاءات موحدة ومنتشرة للاستطالات (النوائ) القديمة.
- * تتواجد امحاءات الاستطالات القديمة أيضاً في حالات أخرى من البيلة البروتينية (مثل: التهاب كبيبات الكلى الفشائي واعتلال الكلية السكري).
- * إصابة الخلايا الظهارية: إن هذا التصلل الافتراضي هو نتيجة الأضرار النوعية لمستضدات الخلايا الظهارية أو السموم أو الميتوكونيات أو أي عامل مسبب للآفة.

يؤدي هذا إلى امحاء النوائ القديمة وانفصال الخلايا الظهارية في بعض الأحيان وتسرب البروتين عبر الغشاء القاعدي الكبيبي المعيب وشقوق الترشيح.



* الشخص للآفة.

- Immunofluorescence studies show no Ig or complement deposits.

- Prognosis :

Most children (>90%) with minimal-change disease respond rapidly to corticosteroid therapy.

Second: Focal segmental glomerulosclerosis:

- 10% and 35% of cases of nephritic syndrome in children and adults respectively.
- This lesion is characterized by sclerosis of some, but not all, glomeruli (focal); and in the affected glomeruli, only a portion of the capillary tuft is involved (segmental).
- The lesions initially tend to involve the juxtamedullary glomeruli, although they subsequently become more generalized.
- The lesion can be missed if this population of glomeruli is not included in the biopsy.
- The clinical signs differ from those of minimal-change disease in the following respects:
 1. There is a higher incidence of hematuria, reduced GFR, and hypertension.
 2. Proteinuria is more often nonselective.
 3. There is poor response to corticosteroid therapy.
 4. There is progression to chronic kidney disease, with at least 50% developing end-stage renal disease within 10 years.
- Focal segmental glomerulosclerosis may be:
 - * Primary (idiopathic).
 - * Secondary to a number of etiologic agents:
 - ✓ Unilateral renal agenesis or Renal ablation.
 - ✓ Intravenous drug abuse (heroin-associated

- الدراسات المناعية المباشرة تظهر عدم وجود ترسبات للبروتينات أو للغلوبولينات.

- الإنذار :

يستجيب معظم الأطفال (أكثر من 90%) المصابون بالتهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى للعلاج بالستيروئيدات القشرية بشكل سريع.*

ثانياً: تصلب الكبيبات البؤري القطعي:

- يشكل 10% و 35% من حالات المتلازمة الكلوية عند الأطفال والبالغين بالترتيب.
- تتميز هذه الآفة بتصلب بعض (وليس كل) الكبيبات (بؤري)، وفي الكبيبة المصابة نجد أن جزء من المجموعة الشعرية مصاب فقط (قطعي).
- تميل هذه الآفة في البداية إلى إصابة الكبيبات المجاورة للكب إلا أنها تصبح بعد ذلك معممة أكثر.*
- قد نخطئ في تشخيص هذه الآفة إذا كانت الخزعة لا تحوي على مجموعة الكبيبات المصابة.
- تختلف العلامات السريرية عن تلك الملاحظة في التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى في الأمور التالية:
 1. هناك نسبة إصابة أكبر بالبيلة الدموية وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي وارتفاع الضغط.
 2. تكون البيلة البروتينية غالباً غير انتقائية.
 3. الاستجابة للعلاج بالستيروئيدات القشرية منخفضة.
 4. يتطور المرض إلى آفة كلوية مزمنة، فـ 50% من المرضى على الأقل يتطور لديهم داء كلوي بمرحلته النهائية خلال 10 سنوات.

- قد يكون تصلب الكبيبات البؤري القطعي:

- * أولي (مجهول السبب).
- * ثانوي نتيجة عدد من العوامل المسببة:
 - ✓ عدم تخلق كلوي وحيد الجانب أو الانفصال الكلوي.
 - ✓ المخدرات الوريدية (اعتلال الكلية بالهيروين).

* إن لم يستجيب للعلاج فهناك خطأ في التشخيص والطفل مصاب غالباً بالتهاب الكبيبات المصلب البؤري القطعي.
 * لذلك بالخزعة قد لا تصل الإبرة لهذه المنطقة فيشخص على أنه التهاب الكبيبات ذو التبدلات الصغرى.

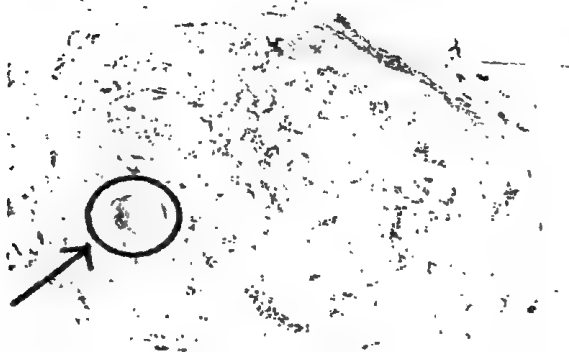
nephropathy)

- ✓ Sickle cell disease.
- ✓ Morbid obesity (with or without sleep apnea).
- ✓ Reflux nephropathy
- ✓ HIV nephropathy.
- The hyalinosis and sclerosis stem from entrapment of plasma proteins insudation in extremely hyperpermeable foci and increased extracellular matrix (ECM) deposition.

It is important to emphasize that the pattern of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) and hyalinosis is nonspecific and that this pattern is associated with a variety of diseases.

- Light Microscopy:

- ⊙ Segmental sclerosis usually affects a portion of the glomerular tuft at the the vascular pole or hilum, and often appearing to adhere to Bowman's capsule.
- ⊙ Tubular atrophy is also seen.
- ⊙ In the sclerotic segments:
 - There is collapse of capillary loops.
 - Increase in matrix.
 - Segmental deposition of plasma proteins and lipid along the capillary wall (hyalinosis).



تلاحظ التصلب

- ✓ داء الخلية المنجلية.
- ✓ السمعة المرضية (مع أو بدون انقطاع النفس أثناء النوم).
- ✓ اعتلال الكلية الجزري.
- ✓ اعتلال الكلية بالإيدز.
- ينشأ التصلب والتصلب عن انحباس وتراكم بروتينات البلازما في بؤر عالية النفاذية وزيادة ترسب المطرق خارج الخلايا.

من المهم أن نعرف أن نماذج تصلب الكبيبات البؤري القطعي وكذلك التصلب غير نوعية حيث تترافق هذه النماذج مع العديد من الأمراض.

- الفحص بالمجهر الضوئي:

- ⊙ يصيب التصلب القطعي عادةً جزء من الشعيرات الكبيبية في القطب الوعائي* أو في سررة الكلية ويبدو عادةً ملتصقاً بمحفظة بومان.
- ⊙ كما نشاهد ضمور النبيبات.
- ⊙ نجد في القطع المتصلبة:
 - انخفاض العرى الشعيرية.
 - زيادة المطرق.
 - ترسب قطعي لبروتينات وشعوم البلازما على طول جدر الشعيرات (التصلب).



* قريب من الشرين الوارد.

- Immunofluorescence Microscopy:

IgM and C3 may be present in the sclerotic areas and/or in the mesangium.

- Electron Microscopy:

Both sclerotic and nonsclerotic areas show:

- * diffuse effacement of foot processes, and there may also be focal detachment of the epithelial cells.
- * Segmental sclerosis may also be seen.

Third: Membranous Glomerulonephritis:

- Is one of the two most common causes of idiopathic nephrotic syndrome in nondiabetic adults, particularly in the elderly, in most parts of the world. It is relatively rare in children.
- It is characterized by diffuse thickening of the glomerular capillary wall due to the accumulation of electron-dense, Ig-containing deposits along the subepithelial side of the basement membrane.
- **Etiology:**
 - * Idiopathic: In about 85%.
 - * Secondary: occur in association with a number of disorders or exposure to antigenic substances:
 - Drugs: (penicillamine, captopril, gold, non-steroidal anti-inflammatory drugs).
 - Underlying malignant tumors, particularly carcinomas of the lung, colon, and melanoma (present in 5 - 10% of adults with MG).
 - Infections: (chronic hepatitis B or C, syphilis, schistosomiasis, malaria...).
 - Autoimmune disorders: SLE, thyroiditis.

- الفحص بالمجهر الإلكتروني:

قد نجد ترسبات ل IgM و C3 في المناطق المتصلبة و/أو في مسراق الكبيبة.

- الفحص بالمجهر الإلكتروني:

تظهر المناطق المتصلبة وغير المتصلبة ما يلي:

* امخاضات منتشرة للنواتئ القديمة * كما قد نجد انفصال بؤري للخلايا الظهارية.

* قد نشاهد أيضاً التصلب القطعي.

ثالثاً: التهاب كبيبات الكلية الغشائية:

- واحد من أشيع سببين للمتلازمة الكلوية مجهولة السبب عند البالغين غير السكريين (خاصة الكهول) في معظم أنحاء العالم. ويكون نادراً نسبياً عند الأطفال.
- يتميز بمسماكة منتشرة لجدار الشعيرات الكبيبية بسبب تراكم ترسبات كثيفة للالكترولون محتوية على غلوبولينات على طول الجانب تحت الظهاري للغشاء القاعدي.
- **السببات:**
 - * مجهول السبب في 85% من الحالات.
 - * ثانوي: يحدث بالتزامن مع عدد من الاضطرابات أو عند التعرض للمواد المستضدية:
 - ◀ الأدوية: (بنسلامين، كابتوبريل، أملاح الذهب، مضادات التهاب غير الستيرويدية).
 - ◀ الأورام الخبيثة الدفينة: خاصة سرطانات الرئة والكولون والميلانوما (تواجد عند 5-10% من البالغين المصابين).
 - ◀ الانتانات: (التهاب الكبد المزمن B أو C، الزهري، داء البلهارسيات، الملاريا...).
 - ◀ الاضطرابات المناعية الذاتية: الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الدرق.

* كما نجدها في اعتلال الكبيبات السكري أما باقي الترسبات في باقي الآفات الكلوية فلا IgG.

* نجده في الآفات التي تتميز بالمتلازمة الكلوية.

Thought to be a chronic antigen-antibody mediated disease in which the antigens are planted within the subepithelial space of the glomerular capillary loops.

يُعتقد أنه مرض مزمن متوسط مناعياً بمعد (مستضد) حيث تكون المستضدات مزروعة في الفراغ تحت الظهارية للمرى الشعيرية الكبيبية.

- Clinical Features:

- ◆ Nephrotic syndrome or, in 15% of patients, with non-nephrotic proteinuria.
- ◆ The proteinuria is nonselective and usually does not respond well to corticosteroid therapy.
- ◆ Microscopic Hematuria and mild hypertension (in 15- 35% of cases).
- It is necessary in any patient to first rule out the secondary causes, since treatment of the underlying condition (malignant neoplasm, infection, or SLE) or discontinuance of the offending drug can reverse the injury.

- Light and Electron microscopy:

Four histopathologic stages of the disease.

1. stage I:

by light microscopy:

- The glomeruli appear normal.
- At this early stage, an incorrect diagnosis of minimal change disease is possible if the biopsy is studied only by LM.

With the EM, these cases show:

- ◆ Sparse irregular, dome-shaped immune complex deposits between the epithelial cell and the basement membrane.
- ◆ Foot processes over the deposits are obliterated.

2. Stage II:

- The capillary walls are thickened, and many subepithelial deposits are present separated by extensions of basement membrane.

- المظاهر السريرية:

- ◆ متلازمة كلائية أو يترافق المرض مع بيلة بروتينية غير كلائية عند 15% من المرضى.
- ◆ تكون البيلة البروتينية غير انتقائية ولا تستجيب عادة للعلاج بالمستروئيدات القشرية بشكل جيد.
- ◆ بيلة دموية مجهرية وارتفاع ضغط خفيف (في 15-35% من الحالات).

- من الضروري أن نبدأ أولاً بتدبير الأسباب الثانوية للمرض عند كل مريض لأن معالجة الحالة الدفينة (تتشو ورمي، إلتان، الذئبة الحمامية الجهازية) أو إيقاف استخدام الدواء المسبب يمكن أن يعكس الإصابة.

- الفحص بالمجهر الضوئي والالكتروني:

هناك أربع مراحل نسيجية مرضية للمرض:

1. المرحلة الأولى:

بالفحص بالمجهر الضوئي:

- تظهر الكبيبات طبيعية.
- في هذه المرحلة المبكرة يكون التشخيص الخاطئ للمرض على أنه داء التبدلات الصفري محتمل إذا درست العينة بالمجهر الضوئي فقط.

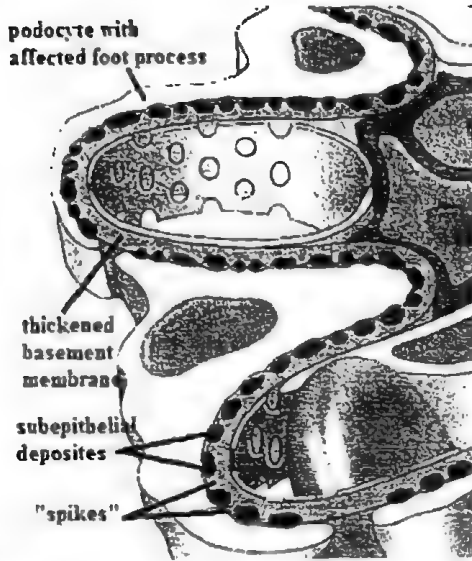
أما بالمجهر الإلكتروني:

- ◆ تظهر ترسبات متناثرة غير منتظمة وبشكل قبيح لمعدات مناعية تتوضع بين الخلايا الظهارية والغشاء القاعدي.
- ◆ كما تطمس النواتئ القدمية فوق الترسبات.

2. المرحلة الثانية:

- تكون جدران الشعيرات الكبيبية متمسكة كما تظهر العديد من الترسبات تحت الظهارية تُفصل بامتدادات من الغشاء القاعدي.

- The deposits do not stain with silver impregnation techniques, but the extensions of basement membrane do, thus creating the impression that the capillary loop is covered by Spikes.
- The epithelial foot processes are extensively obliterated throughout the loops (EM).



3. Stage III:

- The deposits are encircled by a newly formed basement membrane.
- Which shows moth-eaten appearance with silver stains.
- By EM, some deposits are still electron dense, while others have an electron-lucent appearance ("washed out" deposits).

4. Stage IV:

- Deposits gradually lose their electron density and the basement membrane becomes vacuolated, folded, and thickened.
- Severe tubular atrophy and vascular sclerosis can be prominent making the diagnosis difficult.

- لا تصطبغ هذه الترسبات بتقنيات الإشراب بالفضة عكس امتدادات الغشاء القاعدي مما يخلق انطباعاً بكون المرى الشعيرية مغطاة بشوكات*.

- تكون النواتئ القدمية الظهارية منطمرة في كامل المرى بشكل كبير (يظهر هذا بالفحص بالمجهر الالكتروني).



إن الشوكات (المصطبغة بالفضة) هي امتدادات من الغشاء القاعدي وليست ترسبات.

3. المرحلة الثالثة:

- تحاط الترسبات بغشاء قاعدي جديد التشكل.
- يظهر الغشاء القاعدي بمظهر أقراص العث المأكول بصفة الفضة.
- بالمجهر الالكتروني، تبقى بعض الترسبات كثيفة للالكترون بينما تملك ترسبات أخرى مظهر شفاف للالكترون (ترسبات باهتة)*.

4. المرحلة الرابعة:

- تفقد الترسبات كثافتها للالكترون تدريجياً ويصبح الغشاء القاعدي متعرجي (ذو فجوات) و مطوي وسيلك.
- قد يبدو الضمور النسيجي الشديد والتصلب الوعائي واضحين مما يجعل التشخيص صعباً.

* استطلاات يرسلها الغشاء القاعدي معاولاً الالتفاف على المقدرات المترسبة وإدخالها إلى داخل اللمة الكبيبية.
* تخلص منها الجسم.

- **Immunofluorescence:** Bright granular staining of the capillary loops with anti-IgG and C3
- Progression is associated with increasing sclerosis of glomeruli, rising serum creatinine reflecting renal insufficiency, and development of hypertension.
- Concurrent sclerosis of glomeruli in the renal biopsy at the time of diagnosis is a predictor of poor prognosis.

Fourth: (Poststreptococcal, Postinfectious) Acute Proliferative Glomerulonephritis:

- Occurs most frequently in children 6 - 10 years, but adults of any age can also be affected.
- It usually appears 1-4 weeks after a streptococcal infection of the pharynx or skin.
- Only certain strains of group A β -hemolytic streptococci are nephritogenic, which can be identified by typing of M protein of the cell wall.
- **Clinical Course:**
 - ♣ A young child abruptly develops malaise, fever, nausea, oliguria, and hematuria (smoky or cola-colored urine) 1-4 weeks after recovery from a sore throat.
 - ♣ The patients have red cell casts in the urine, mild proteinuria, periorbital edema, and mild to moderate hypertension.
 - ♣ In adults the onset is more likely to be atypical, such as the sudden appearance of hypertension or edema.
- **Important laboratory findings include:**
 - ↑ antistreptococcal antibody titers.
 - ↓ the serum concentration of C3
- **Light microscopic examination:**
 - ⊗ Marked hypercellularity due to an increase in mesangial and endothelial cells and infiltration by

- أما الفحص بجهر المايكرو: تظهر العرى الكبيبية بشكل حبيبي براق مع وجود anti-IgG و C3.

- يرتبط ترقي المرض بزيادة تصلب الكبيبات، وارتفاع الكرياتين المصلي الذي يعكس القصور الكلوي وتطور ارتفاع ضغط الدم.

- إن وجود تصلب الكبيبات في الخزعة الكلوية عند التشخيص ينبئ بالإنذار السيئ.

رابعاً: التهاب كبيبات الكلى التكاثري الحاد (التالي للإنتان بالعقديات أو التالي للإنتان):

- يحدث غالباً عند الأطفال بين 6-10 سنوات كما يمكن أن يصيب البالغين بأي عمر.
- يظهر عادة بعد أسبوع إلى 4 أسابيع من إنتان الحنجرة أو الجلد بالمكورات العقدية.
- إن ذريات معينة من العقديات (المجموعة A الحالة للدم بيتا) هي التي تحدث التهاب الكلية ويمكن أن تميز بتميط البروتين M في جدار الخلية.
- مع المرض السريري:

♣ يشكو الطفل فجأة من توعك وحمى و غثيان و قلة بول و بيلة دموية (بول بلون دخاني أو بلون الكولا) وذلك بعد أسبوع إلى 4 أسابيع من الشفاء من التهاب الحلق.

♣ كما أن بول المرضى يحوي أسطوانات كريات حمراء، إضافة إلى بيلة بروتينية خفيفة، ووذمة محيطية بالحجاج وارتفاع ضغط خفيف إلى معتدل.

♣ أما عند البالغين فيرجح أن تكون البداية غير نموذجية كالظهور المفاجئ لارتفاع ضغط الدم أو الوذمات.

- المجهودات المخبرية الضرورية هي:

↑ ارتفاع عيار أضداد مستضدات العقديات.

↓ انخفاض التركيز المصلي لـ C3.

- يظهر الفحص بالمجهر الضوئي:

⊗ فرط خلوية واضحة بسبب زيادة الخلايا البطانية والمسرانية والارتشاح بالخلايا الالتهابية.

inflammatory cells.

- ⊗ Swelling of endothelial cells, obliteration the capillary lumens.
- ⊗ The tubules often contain red cell casts.

red cell casts
in tubules



- **Immunofluorescence microscopy**, there are focal and sparse granular deposits in the mesangium and along the GBM.
- **Electron microscopic:**
There are discrete, amorphous, electron-dense deposits on the epithelial side of the membrane, often having the appearance of "humps"
- **Prognosis:**
 - ☺ More than 95% of affected children eventually recover totally with conservative therapy aimed at maintaining sodium and water balance.
 - ☺ The prognosis in adults is more variable and is the subject of controversy, but it appears to be good.

Fifth: Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN):

- MPGN is characterized histologically by alterations in the glomerular basement membrane, proliferation of glomerular cells.
- Because the proliferation is predominantly in the mesangium but also may involve the capillary loops, a frequently used synonym is mesangiocapillary glomerulonephritis.
- Primary MPGN is divided into two major types

⊗ انتفاخ الخلايا البطانية وانسداد اللمعات الشعيرية.

⊗ كما تحوي النبيبات غالباً على أسطوانات الكريات الحمراء.

- **الفحص بجهاز النافذ المناعي:**

ترسبات حبيبية بؤرية ومتناثرة في مسراق الكبيبية وعلى طول الغشاء القاعدي الكبيبي.

- **الفحص بالمجهر الإلكتروني:**

ترسبات منمذلة عديمة الشكل كثيفة للالكترن تتوضع على الجانب الظهاري للغشاء وتكون غالباً بمظهر الحذبة (حبيبات).

- **الإنذار:**

☺ أكثر من 95% من الأطفال المصابين يشفون في النهاية بشكل كامل بالمعالجة المحافظة التي تنظم توازن الماء والصوديوم في الجسم.

☺ يكون الإنذار عند البالغ أكثر تنوعاً ولا يزال محل خلاف لكن يبدو أنه إنذار جيد.

خاتمة: التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري:

- يتميز هذا المرض نسيجياً بتبدلات في الغشاء القاعدي الكبيبي، وتكاثر الخلايا الكبيبية.
- ولأن هذا التكاثر يشمل غالباً مسراق الكبيبية وقد يشمل أيضاً المرى الشعيرية فقد أطلق على المرض مرادف آخر: التهاب كبيبات الكلى المسراقية الشعيرية.
- يقسم التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري الأولي

* المهم أن نعرف أنه غير نوعي

on the basis of distinct ultrastructural, immunofluorescent, and pathologic findings:

- ♣ **Type I MPGN** (the great majority of cases): the deposits are subendothelial.
- ♣ **Type II MPGN**: the deposits are extremely dense and lie within the basement membrane (dense-deposit disease).
- ♣ Recently, **Type III MPGN** (is the least common form of MPGN) Prominent mesangial, subendothelial, and subepithelial immune deposits.

- Clinical Features:

Most patients present in adolescence or as young adults with nephrotic syndrome and a nephritic component manifested by hematuria or, more insidiously, as mild proteinuria.

- Pathogenesis:

1. In type I MPGN:

- ♣ There is evidence of immune complexes in the glomerulus and activation of both classical and alternative complement pathways.
- ♣ The antigens involved in idiopathic MPGN are unknown.
- ♣ In many cases they are believed to be proteins derived from infectious agents such as hepatitis C & B viruses, which presumably behave either as "planted" antigens after first binding to or are contained in preformed immune complexes deposited from the circulation.

2. Type II MPGN (dense-deposit disease):

- ♣ Most patients with have abnormalities that suggest activation of the alternative complement pathway.
- ♣ The reaction depends on the initial interaction of C3 with such substances as bacterial polysaccharides, endotoxin, and aggregates of

إلى نوعين أساسيين اعتماداً: على موجودات مرضية وفوق بنوية ومناعية متألقة مميزة:

♣ **النوع الأول:** (يشكل القسم الأكبر من الحالات): تكون الترسبات فيه تحت بطانية.

♣ **النوع الثاني:** تكون الترسبات كثيفة إلى حد كبير ومتوضعة ضمن الغشاء القاعدي (داء الترسبات الكثيفة).

♣ **النوع الثالث** (اكتشف حديثاً): الأقل شيوعاً، نجد فيه ترسبات مناعية بارزة مسراقية وتحت بطانية وتحت ظهارية.

- المظاهر السريرية:

يظهر عند معظم المرضى في سن المراهقة أو الكهولة المبكرة متلازمة ككلائية ومكونات كلوية تظهر كحبلة دموية أو بيلة بروتينية خفيفة تتطور بشكل بطيء ولكن مؤدي.

- الآلية المرضية:

1. في النوع الأول:

- ♣ يوجد دليل على وجود المعقدات المناعية في الكبيرة وتفعيل المتممة بسبيلها الأساسي والبدلي.
- ♣ تكون المستضدات الموجودة في الحالات مجهولة السبب غير معروفة.
- ♣ في العديد من الحالات يعتقد أن هذه المستضدات عبارة عن بروتينات مشتقة من عوامل إنتانية كفيروسات التهاب الكبد B و C، ويفترض أن تتصرف هذه البروتينات إما على أنها مستضدات مزروعة بعد أن ترتبط أولاً أو أن تكون ضمن المعقدات المناعية المترسبة من الدوران.

2. مرضى النوع الثاني (داء الترسبات الكثيفة):

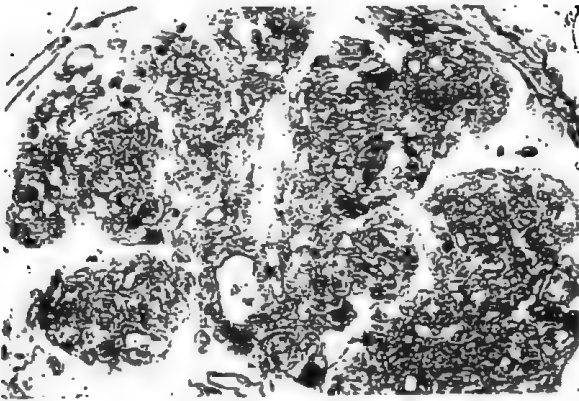
- ♣ نجد عند معظمهم شذوذات تشير إلى تفعيل السبيل البديل للمتممة.
- ♣ حيث يعتمد التفاعل على التأثير الأولي لـ C3 مع مواد كمديدات السكريات البكتيرية والذيفان الداخلي وتكمن الـ IgA مع وجود العوامل B و D.

IgA in the presence of factors B and D.

- **By light microscopy:**

Both types of MPGN are similar.

- 1) The glomeruli are large & hypercellular.
- 2) They have a "lobular" appearance due to the proliferating mesangial cells and increased mesangial matrix.
- 3) The GBM is thickened.
- 4) The glomerular capillary wall often shows a "double-contour" or "tram-track" appearance, also commonly referred to as splitting.
It is due to interposition of the mesangial cells and matrix throughout the subendothelial zone with creation of a new inner GBM-like material, which gives rise to the double or the "reduplicated" GBM.
- 5) Crescents are present in many cases.



- Types I and II MPGN differ in their ultrastructural and immunofluorescent features.

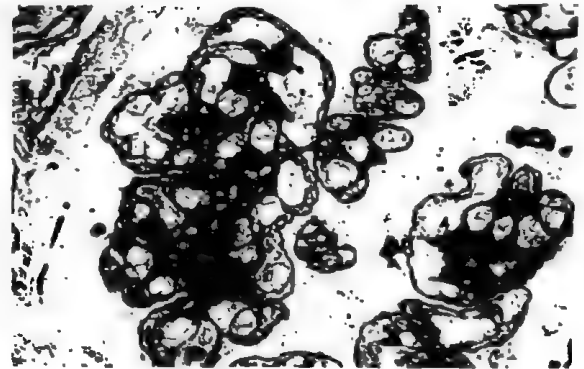
Type I MPGN is characterized by:

- ✓ The presence of discrete subendothelial electron-dense deposits.
- ✓ By immunofluorescence, C3, IgG and early complement components (C1q and C4) are deposited in a granular pattern.

- **الفحص بالمجهر الضوئي:**

كلا النوعين متشابهان.

- (1) تكون الكبيبات كبيرة ومفرطة الخلوية.
- (2) كما تكون بمظهر فصيحي بسبب تكاثر الخلايا المسراقية وزيادة المطرق في مسراق الكبيبة.
- (3) الغشاء القاعدي الكبيبي سميك.
- (4) كما يظهر جدار الشعيرات الكبيبية بمظهر الخط الدرزي المضاعف أو بشكل علامة سكة القطار ويشار إليه أيضاً بانشطار الغشاء القاعدي.
وذلك بسبب التوضع البيني للخلايا المسراقية والمطرق في المنطقة تحت البطانية مع تشكل مادة داخلية جديدة شبيهة بالغشاء القاعدي فيظهر الغشاء القاعدي مضاعفاً.
- (5) كما تتواجد الأهلة في العديد من الحالات.



لاحظ الغشاء القاعدي الذي يظهر بمظهر الخط الدرزي

المضاعف أو بشكل علامة سكة القطار

- يختلف النمط الأول والثاني عن بعضهما بالمظاهر فوق البنيوية والمناعية المتألفة:

حيث يتميز النموذج الأول بـ:

- ✓ وجود ترسبات منعزلة تحت بطانية كثيفة للالكترين.
- ✓ بالفحص المناعي المتألق نجد: ترسب الـ C3 و IgG ومكونات المتممة المبكرة (C4 و C1q) في مقطع الكبيبة.

Type II MPGN (Dense-Deposit Disease)

- * The basement membrane is transformed into an irregular, ribbon-like, due to the deposition of dense electron dense deposits within lamina densa.
- * C3 is present in irregular linear pattern in the BM.
- * IgG and (C1q and C4) are usually absent.

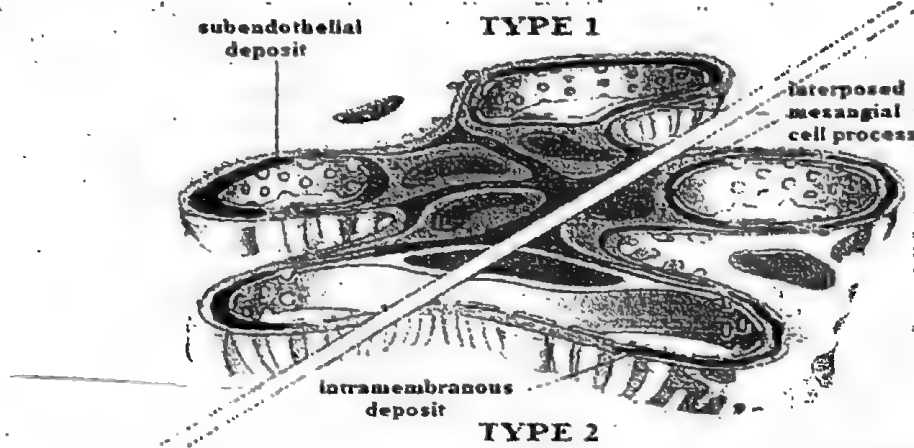
- Prognosis:

The disease follows a slowly progressive but unremitting course; Some patients develop numerous crescents. About 50% develop chronic renal failure within 10 years.

النموذج الثاني (داء الترسبات الكثيفة):

- * يتحول الغشاء القاعدي إلى بنية غير منتظمة تشبه الشريط وذلك بسبب ترسبات كثيفة لمواد كثيفة للإلكترونات في الصفيحة الكثيفة للغشاء القاعدي.
- * وجود الـ C3 في البؤر الخطية غير المنتظمة في الغشاء القاعدي.
- * غياب الـ IgG و (C1q and C4) عادة.
- الإنذار:

يكون المرض بطيء الترقى لكنه متواصل غير منقطع، ويتطور لدى بعض المرضى العديد من الأمثلة. يتطور لدى حوالي 50% من الحالات قصور كلوي مزمن خلال 10 سنوات.

**Sixth: Rapidly Progressive (crescentic) glomerulonephritis:**

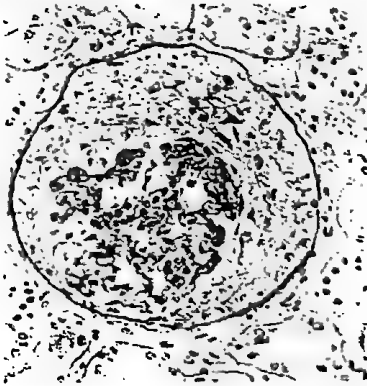
- Is a syndrome associated with severe glomerular injury and does not denote a specific etiologic form of glomerulonephritis.
- It is characterized clinically by rapid and progressive loss of renal function associated with severe oliguria and signs of nephritic syndrome (hematuria with red blood cell casts in the urine, variable hypertension and edema).
- If untreated, death from renal failure occurs within weeks to months.

سادساً: التهاب كبيبات الكلى (الحلالي) المترقى**السرير:**

- متلازمة تترافق بإصابة كبيبية شديدة، ولا تشير إلى آلية سببية معينة لالتهاب كبيبات الكلى.
- تتميز سريراً بفقدان سريع ومترقى للوظيفة الكلوية مترافقة مع قلة التبول الشديدة وعلامات متلازمة التهاب الكلية (بيلة دموية مع أسطوانات كريات دم حمراء في البول وارتفاع ضغط متغير ووذمات).
- وإذا لم يعالج فإنه يسبب الموت بسبب القصور الكلوي خلال أسابيع إلى أشهر.

* يكون النوع الثاني أسوأ إنذاراً.

- The most common histologic picture is the presence of crescents in most of the glomeruli (crescentic glomerulonephritis):
 - Crescent formation results from disruption of the glomerular capillaries which allows leukocytes, fibrin and plasma proteins, to enter Bowman's space where they induce epithelial cell proliferation forming cellular crescents.
 - The crescents eventually obliterate Bowman space and compress the glomerular tuft.
- The glomeruli may show focal necrosis.



- Pathogenesis:

RPGN may be caused by a number of different diseases, some restricted to the kidney and others systemic:

- **Type I:** Mediated By Anti-Glomerular Basement Membrane (Goodpasture syndrome).
- **Type II:** Immune-complex mediated.
- **Type III:** Pauci-immune.

- Electron microscopy:

May show distinct ruptures of capillary wall with \pm immune deposits (type II).

- Prognosis:

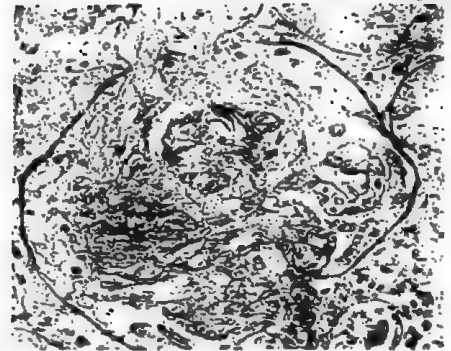
depends on the number of crescents present in the biopsy; a more diffuse crescentic process predicts a worse prognosis

- إن **المظهر النسيجي** الأكثر شيوعاً هو وجود الأهلة في معظم الكبيبات (التهاب كبيبات الكلى الهلالي):

- تنشأ الأهلة من تمزق الشعيرات الكبيبية مما يسمح للكريات البيضاء والفيبرين وبروتينات البلازما بالدخول إلى مسافة بومان حيث تقوم بتحفيز الخلايا الظهارية على التكاثف مشكلةً الأهلة الخلوية.

- تقوم الأهلة في النهاية بسد مسافة بومان وتضغط على اللمة الكبيبية.

- قد تبدي الكبيبات تنحراً بورياً.



Silver-stained

- الآلية المرضية:

قد يحدث التهاب كبيبات الكلى المترقى السريع بسبب العديد من الأمراض المختلفة بعضها متعلق بالكلية وأخرى جهازية:

- **النموذج الأول:** بتواسط أضداد لمستضدات في الفضاء القاعدي الكبيبي (متلازمة غودباستر).
- **النموذج الثاني:** بتواسط معقدات مناعية.
- **النموذج الثالث:** قليل المناعة.

- الفحص بالمجهر الإلكتروني:

قد يظهر تمزقات متميزة لجدار الشعيرات مع أو بدون وجود الترسيبات المناعية (النموذج الثاني).

- الإنذار:

يعتمد على عدد الأهلة في الخزعة، فزيادة الأهلة المنتشرة تنبئ بإنذار أسوأ.

غير مطلوب

Seventh: Isolated Urinary Abnormalities:**IgA nephropathy (Berger Disease):**

- This form is characterized by the presence of prominent IgA deposits in the mesangial regions, detected by immunofluorescence microscopy.
- Is a frequent cause of recurrent gross or microscopic hematuria and is probably the most common type of glomerulonephritis worldwide.
- It can occur at any age but it is more common in the second and third decades.
- Uncommon in children under the age of 10.
- Males are affected 2 to 6 times more often than females.
- Whereas IgA nephropathy is typically an isolated renal disease, similar IgA deposits are present in a systemic disorder of children, Henoch-Schönlein purpura which has many overlapping features with IgA nephropathy.
- Secondary IgA nephropathy occurs in patients with liver and intestinal diseases.
- **Pathogenesis:**
 - IgA, the main Ig in mucosal secretions, is present in plasma at low concentrations, mostly in monomeric form, the polymeric forms being catabolized in the liver.
 - In patients with IgA nephropathy, plasma polymeric IgA is increased, and circulating IgA-containing immune complexes are present in some patients.
 - It may be related to a genetic or acquired abnormality of immune regulation leading to increased IgA synthesis in response to respiratory or gastrointestinal exposure to environmental agents (viruses, bacteria, food proteins).

سابعاً: تشوهات بولية وعزلة:**اعتلال الكلية بالـ IgA (داء برجر):**

- يتميز هذا النوع بوجود ترسبات واضحة لـ IgA في مناطق مسراق الكبيبة ترى بمجهر التالف المناعي.
- ويعد هذا المرض سبب شائع لليلة الدموية النازكة العيانية أو المجهرية كما أنه على الأغلب النوع الأكثر شيوعاً لالتهاب كبيبات الكلى في العالم.
- يمكن أن يحدث في أي عمر لكنه غالباً ما يصيب الأشخاص في العقدين الثاني والثالث.
- غير شائع عند الأطفال تحت سن العاشرة.
- يصاب الذكور أكثر من الإناث بمعدل 2 إلى 6 أضعاف.
- رغم أن اعتلال الكلية بالـ IgA يعتبر نموذجياً مرض كلوي منعزل إلا أنه نجد ترسبات لـ IgA في اضطرابات جهازية عند الأطفال مثل فرغرية هينوخ شونلاين التي لها العديد من المظاهر المتداخلة مع اعتلال الكلية بالـ IgA.
- أما اعتلال الكلية الثانوي بالـ IgA فيحدث عند المرضى بالأمراض الكبدية والمعدية.
- **الآلية المرضية:**
 - يكون الـ IgA (الغلوبولين الأساسي في المفرزات المخاطية) بتراكيز منخفضة في البلازما غالباً في الشكل الموحودي (مونومر) * أما الأشكال البوليمرية فتتقوض في الكبد.
 - يكون الـ IgA البلازمي البوليمري متزايد، كما نجد عند بعض المرضى معقدات مناعية للـ IgA الدورانية.
 - قد يكون ذلك عائداً إلى شذوذات وراثية أو مكتسبة للتنظيم المناعي مسبباً زيادة تصنع الـ IgA بعد التعرض لعوامل بيئية عن طريق الجهاز التنفسي أو الهضمي (فيروسات، جراثيم، بروتينات غذائية).

* هو جزيء صغير يمكن أن يرتبط كيميائياً بالواحد الأخرى لعمل بوليمر.

→ IgA-containing immune complexes are then trapped in the mesangium, where they activate the alternative complement pathway and initiate glomerular injury.

- **IgA nephropathy occurs with increased frequency:**

- ⊙ In individuals with gluten enteropathy (celiac disease).
- ⊙ In liver disease, in which there is defective hepatobiliary clearance of IgA complexes (secondary IgA nephropathy).
- ⊙ In patient with dermatitis herpetiformis.

- **Clinical Features:**

* Patients have a history of recurrent episodes of macroscopic hematuria which, in one third of the cases, occurred a few days after a respiratory infection; so-called sypharyngitic hematuria.

* The hematuria typically lasts for several days and then subsides, only to return every few months. The subsequent course is highly variable.

* 5-10% develop a typical acute nephritic syndrome.

* Henoch-Schonlein purpura is the systemic form of the disease process causing IgA nephropathy, and occurs more frequently in children than adults. Patients with Henoch-Schonlein purpura manifest skin, joint, and intestinal involvement.

- **Prognosis:**

⊙ Slow progression to chronic renal failure occurs in 15% to 10% of cases over a period of 20 years.

* The extent of glomerulosclerosis on biopsy are clues to an increased risk of progression.

- **Histopathology:**

⊙ Increase in mesangial matrix and mesangial hypercellularity (>3 cells) in IgA nephropathy.

⊙ Healing of the focal proliferative lesion may lead

→ حيث تحتجز المجمعات المناعية المحتوية على IgA في مسارات الكبيبية وهناك تقوم بتفعيل الطريق البديل للمتممة لتبدأ الأضرار الكلوية.

- **يزداد حدوث اعتلال الكلية بالـ IgA:**

⊙ عند الأفراد المصابين بالاعتلال المعوي بالغوتين (الداء الزلاقي).

⊙ في أمراض الكبد، التي يحدث فيها قصور في تصفية كبدية صفراوية معقدة لاعتلال الكبد IgA (اعتلال الكبدية الثانوي بالـ IgA).

⊙ عند المصابين بالتهاب الجلد حاشي الشكل.

- **المظاهر السريرية:**

* يتكون لدى المرضى قصة نوبات متكررة من بيلة دموية عيانية تحدث (في ثلث الحالات) بعد الإنتان التنفسي بعدة أيام لذلك تدعى بالبيلة الدموية الالتهابية المدمجة.

* تستمر هذه البيلة الدموية بشكل نموذجي لمدة أيام وسدسها تختفي، وتتكرر بعد فترات عدة أشهر، هذه البيلة اللاحقة متغيرة بشكل كبير.

* يتطور لدى 5-10% من المرضى متلازمة التهاب الكلية الحاد النموذجية.

* إن فرغرية هنوخ شونلاين هي الشكل الجهازية للمرض، المصاحب لاعتلال الكلية بالـ IgA وتحدث عند الأطفال أكثر من البالغين؛ تشبه لدى المرضى فرغرية هنوخ شونلاين تظاهرات جارية ومفصلية ودموية.

- **التشخيص:**

⊙ يحدث تطور بطيء للمرض إلى قصور كلوي مزمن عند 15-40% من الحالات على مدى 20 سنة.

* إن امتداد تصليب الكبد أثناء الخزعة هو علامة على تزايد خطر ترقى المرض.

- **العلاج بالأدوية:**

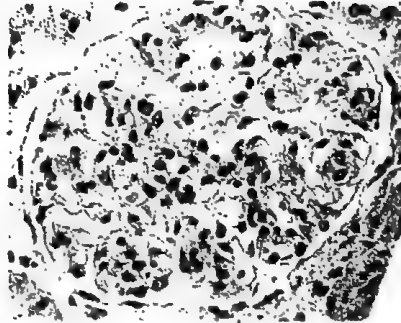
⊙ زيادة المطرق المسراق وفرد الخلايا المراقبة (أكثر من 3 خلايا مسراقية).

⊙ إن علاج الآفة التكاثرية البولية قد يؤدي إلى تصليب

to secondary focal segmental sclerosis.

- Electron microscopy:

Confirms the presence of electron dense deposits in the mesangium.



علمي بؤري ثانوي.

- الفحص بالمجهر الإلكتروني.

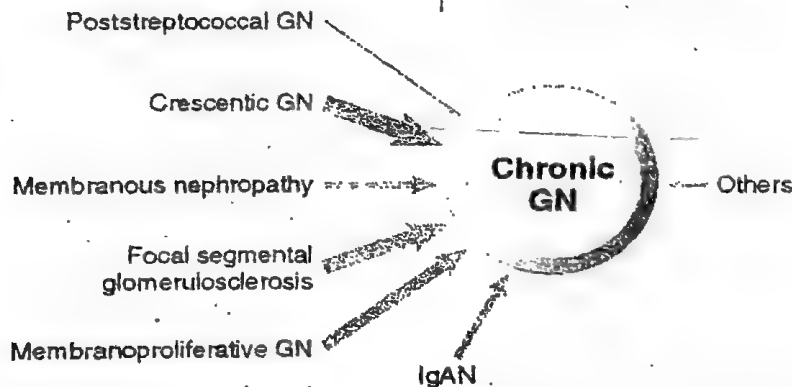
يؤكد وجود ترسبات كثيفة للإلكترون في مسراق الكبيبة.

- Immunofluorescence microscopy:

Deposition of IgA, principally in mesangial regions.

Eighth: Chronic Glomerulonephritis:

The thickness of the arrows reflects the approximate proportion of patients in each group who progress to chronic GN:



- Poststreptococcal (1% to 2%)
- Rapidly progressive (crescentic) (90%)
- Membranous (30% to 50%)
- Focal segmental glomerulosclerosis (50% to 80%)
- Membranoproliferative GN (50%)
- IgA nephropathy (IgAn, 30% to 50%).

- Morphology:

Glomeruli may still show evidence of the primary disease.

1. There eventually ensues obliteration of glomeruli,

- الفحص بمجهر النافذ اظاعي.

نجد ترسبات IgA بشكل أساسي في مناطق مسراق الكبيبة.

تأخذ التهاب كبيبات الكلى المزمن:

إن سماكة الأسهم تعكس تقاسم تقريبي لمرضى كل مجموعة الذين يتطور لديهم التهاب كبيبات الكلى المزمن:

- التهاب كبيبات الكلى التالي للإنتان بالعقديات (1-2%).
- التهاب كبيبات الكلى السريع المتروقي (الهلاكي) (90%).
- التهاب كبيبات الكلى الغشائي (30-50%).
- تصلب الكبيبات البؤري القطعي (50-80%).
- التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري (50%).
- اعتلال الكلية بال IgA (30-50%).

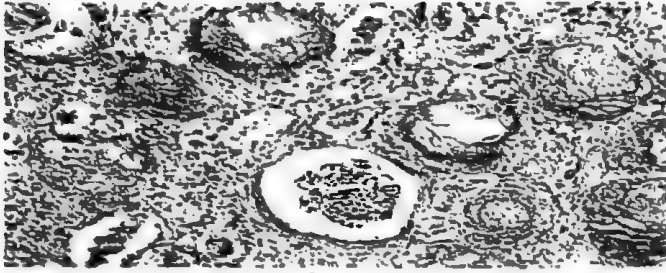
- المظاهر الشكلية:

قد تبقى بعض مظاهر المرض الأولي في الكبيبات.

1. يحدث في النهاية انسداد للكبيبات محولاً إياهم إلى كتل.

transforming them into acellular eosinophilic masses.

2. Arterial and arteriolar sclerosis.
3. Marked atrophy of associated tubules.
4. Irregular interstitial fibrosis.
5. Mononuclear leukocytic infiltration of the interstitium.



- Prognosis:

Chronic glomerulonephritis develops insidiously and slowly progresses to renal insufficiency or death from uremia during a span of years or possibly decades.

Glomerulonephritis Secondary to Systemic Diseases

First: Diabetic Nephropathy:

- Major cause of end-stage renal failure in the United States.
- Approximately one-third of patients entering dialysis programs have lost renal function as a result of diabetes.
- Patients with diabetes mellitus rarely develop clinically detectable glomerular injury before 10 years.
- the most common lesions involve the glomeruli and are associated clinically with three glomerular syndromes:
 - Non-nephrotic proteinuria.
 - Nephrotic syndrome.
 - Chronic renal failure.

لا خلوية حمضية.

2. تصلب للشريينات والشرايين.
3. ضمور واضح للنبيبات المصابة.
4. تليف خلالي غير منتظم.
5. ارتشاح النسيج الخلالي بوحيدات النوى.

صبغة ماسون ثلاثية الألوان (تلون الكولاجين بالأزرق)
الكبيبات تلون بالأزرق بسبب التليف والتدب الذي أصابها.

- الإنذار:

يتطور التهاب الكبيبات المزمن بشكل بطيء ومؤذي إلى قصور كلوي أو موت بسبب اليوريميا على مدى سنوات أو حتى عقود.

التهاب الكبيبات الثانوي بسبب أمراض جهازية

أولاً: اعتلال الكلية السكري:

- يعتبر سبب رئيسي لقصور الكلية النهائي في الولايات المتحدة الأمريكية.
- حوالي ثلث المرضى الخاضعين للديال قد فقدوا الوظيفة الكلوية كنتيجة لداء السكري.
- نادراً ما يتطور لدى مرضى السكري آفة كبيبية مكتشفة سريرياً قبل 10 سنوات.
- تعد الآفة الأكثر شيوعاً التي تصيب الكبيبات وتترافق سريرياً بثلاث متلازمات كبيبية:
 - بيلة بروتينية لا كلائية.
 - متلازمة كلائية.
 - قصور كلوي مزمن.

- The morphologic changes in the glomeruli include:

- تتضمن الغرغوان الشكلية في الكبيبات ما يلي:

1. Diffuse mesangial sclerosis and thickening of the capillary walls.



1. تصلب مسراقى منتشر وسماكة جدر الشعيرات.

2. Nodule of diabetic glomerulosclerosis (kimmelstiel-wilson lesion):

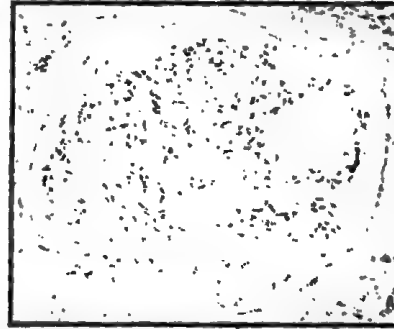
2. عقيدات من تصلب الكبيبات السكري (آفة كيميل ستيل - ويلسون):

Acellular nodules, located in the intercapillary regions, have a laminated appearance.

عقيدات لا خلوية تتوضع في المناطق بين الشعيرات وتأخذ المظهر الصفائحي.

These nodules are the result of an increase in the synthesis, as well as a decrease in the degradation, of the mesangial matrix.

تنتج هذه العقيدات عن زيادة في تركيب مطرق المسراق ونقصان تدركه.



3. The insudative lesions (Hyalinosis Lesions):

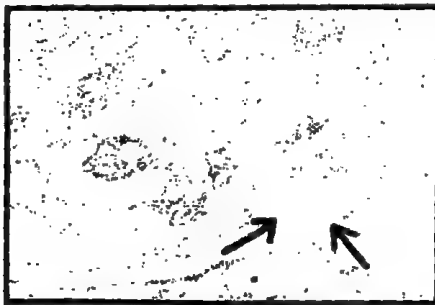
Common locations for these lesions are:

- * In a subendothelial location (fibrin caps)
- * Within the basement membrane of bowman's capsule (capsular drops).
- * In the arterioles causing (hyalinizing arteriolar sclerosis)

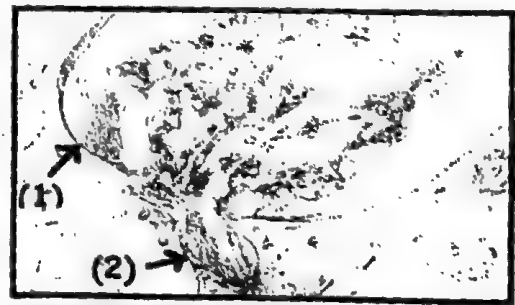
3. آفات لراكعية (آفات التكمس الهيلاني):

المناطق الشائعة لتوضع هذه الآفات هي:

- * في المنطقة تحت البطانية (قلنسوة فبرينية).
- * في الغشاء القاعدي لمحفظة بومان (قطرات محفظية).
- * في الشريينات مسببة (تصلب الشريينات الهيلاني).



fibrin cap in a glomerulus



[1] قطرات محفظية ... [2] تصلب الشريينات الهيلاني.

Ultrastructurally:

Masses of finely granular, electron-dense material, often containing lipid droplets.

Diabetes also increases susceptibility to the development of :

1. Pyelonephritis and particularly papillary necrosis.
2. thickening of the tubular basement membrane and tubular atrophy.
3. Interstitial scarring.

Second : Hereditary nephritis:

Alport's syndrome:

- Hereditary nephritis refers to a group of heterogeneous familial renal diseases associated primarily with glomerular injury.

☑ **The disease is inherited as an X-linked trait in approximately 85% of cases.**

In this form, Males express the full syndrome, and females are carriers in whom manifestations of disease are typically limited to hematuria.

☑ **Autosomal recessive and autosomal dominant** pedigrees also exist, in which males and females are equally susceptible to the full syndrome.

- The disease manifestations are to mutation of (COL4A5) in the classic X-linked form and (COL4A3) or (COL4A4) chain of type IV collagen in the autosomal forms.

- In all cases, the result is defective assembly of type IV collagen, which is crucial for function of the GBM, the lens of the eye, and the cochlea.

- فحص البنى الفوقية [التي تظهر بالفحص بالمجهر الإلكتروني]:

نجد كتل من المواد الحبيبية بشكل طفيف الكثيفة للإلكترون تحوي غالباً على قطرات شحمية.

- كما يزيد الداء السكري الأسعداد للظهور:

1. التهاب الحويضة والكلية، خاصةً التخر الحليمي.
2. سماكة الغشاء القاعدي النسيجي وضمور النبيبات.
3. نديبات خلالية.

ثانياً: التهاب الكلى الوراثي:

متلازمة ألبورت:

- يقصد به مجموعة من الأمراض الكلوية العائلية المتغايرة التي ترافق بدنياً مع الإصابة الكبيبية.

☑ **أفة وراثية مرتبطة بالجنس** تنتقل على الصبغي X في 85% من الحالات تقريباً.

في هذا النوع: يصاب الذكر بكامل المتلازمة، أما الأنثى فتكون حاملاً للمرض الذي يتميز عندها بتظاهرات محدودة نموذجياً ببييلة دموية.

☑ **أفة وراثية تنتقل كصفة جسدية سائدة** كما يمكن أن تنتقل كصفة جسدية متنحية* وعندها يصاب الذكور والإناث بكامل المتلازمة بشكل متساوي.

- تنشأ تظاهرات المرض نتيجة الطفرة في سلسلة الفا 5* للكولاجين الرابع في النوع المنتقل على الصبغي X و سلسلة الفا3 أو الفا4 للكولاجين الرابع في الأنواع المنتقلة بالصبغي الجسدي.

- في كل الحالات تكون النتيجة تجمع معيب للكولاجين الرابع الضروري لوظيفة الغشاء القاعدي الكبيبي، وعدسات العين و قوقعة الأذن.

* في 15% من الحالات

* أنواع السلاسل الفا3، 4، 5 غير مطلوب.

- Clinical Features:

Symptoms appear at ages 5-20 years, and the onset of overt renal failure is between ages 20 - 50 years in men.

- ♣ Alport syndrome, when fully developed, is manifest by Hematuria accompanied by red cell casts with progression to chronic renal failure.
- ♣ Various eye disorders (lens dislocation, posterior cataracts, and corneal dystrophy).
- ♣ Nerve deafness (Bilateral high-frequency hearing loss). The auditory defects may be subtle, requiring sensitive testing.

- Morphology:

- ⊕ The early lesion is detectable only by electron microscopy and consists of irregular foci of thickening alternating with attenuation (thinning) and lamination of the lamina densa, often producing a distinctive basket-weave appearance.
- ⊕ Similar alterations can be found in the tubular basement membranes.
- **Immunohistochemistry** Can be helpful in cases with absent or borderline basement membrane lesions, because antibodies to $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 5$ collagen fail to stain both glomerular and tubular basement membranes in the classic X-linked form.

- المظاهر السريرية:

تظهر الأعراض بمر 5-20 سنة، وتكون بداية قصور الكلية الواضح بمر 20-50 سنة عند الذكور.

♣ تتظاهر هذه المتلازمة (عندما تتطور بشكل كامل) ببيلة دموية ترافق بوجود أسطوانات لكريات حمراء في البول مع ترقى إلى قصور كلوي مزمن.

♣ اضطرابات عينية متنوعة (خلع العدسات، ساد خلفي، حثل القرنية).

♣ صمم عصبي (فقدان السمع ثنائي الجانب للترددات العالية). وقد تكون العيوب السمعية خفيفة جداً وتتطلب فحص دقيق.*

- المظاهر الشكلية:

⊕ تكشف الآفة المبكرة بالمجهر الإلكتروني فقط، حيث تتألف من بؤر غير منتظمة تتناوب فيها السماكة مع الترقق والانتظام الصفائحي للصفيفة الكثيفة لتعطي مظهر سلة الحبك المميز.

⊕ قد نجد هذا التناوب في الأغشية القاعدية النيبية.

- إن الكيمياء النسيجية المناعية قد تكون مفيدة في أوقات الغشاء القاعدي الغائب أو الحدي؛ لأن أعداد الكولاجين $\alpha 3$ و $\alpha 4$ و $\alpha 5$ تفشل في تلوين* الكببيات والأغشية القاعدية النيبية في النوع المنقل على الصبغي X.

قدّمنا لكم:

جود حلو

* كما تتأخر هذه التظاهرات.

* لأن الأعداد لم ترتبط أصلاً بهذه السلاسل لكونها مفقودة.

المحاضرة الثالثة:

Cysts and tumors of the kidney

Useful classification of renal cysts:

1. Multicystic renal dysplasia.
2. Localized (simple) renal cysts.
3. Acquired (dialysis-associated) cystic disease.
4. Polycystic kidney disease.
 - a. Autosomal-dominant (adult) disease.
 - b. Autosomal-recessive (childhood) polycystic disease.
5. Renal cysts in hereditary malformation syndromes (e.g., tuberous sclerosis).
6. Glomerulocystic disease.
7. Extraparenchymal renal cysts (pyelocalyceal cysts, hilar lymphangitic cysts).

☑ Cystic renal dysplasia:

- The most common cause of abdominal masses in newborns.
- A developmental abnormality that results from aberrant metanephric differentiation.
- The dysplasia is usually unilateral, but can be bilateral, segmental, or focal (only part of the kidney is involved).
- Abnormalities of the collecting system are common: obstruction of the uretero-pelvic junction, ureteral atresia, and urethral obstruction.

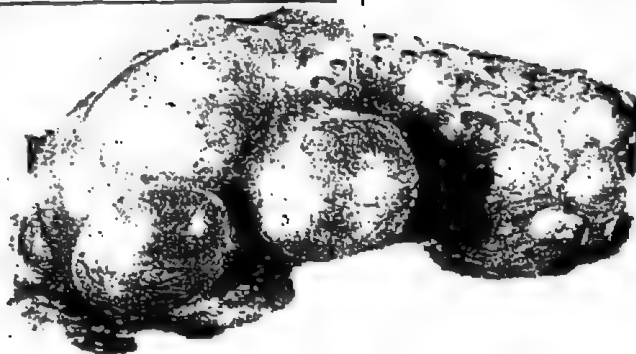
كيسات وأورام الكلية

تصنيف مفيد للكيسات الكلوية:

1. الثدن الكلوي متعدد الكيسات.
2. كيسات الكلية الموضعية (البسيطة).
3. الداء الكيسي المكتسب (المتراكم بالديال).
4. داء الكلية متعددة الكيسات:
 - a. داء تعدد الكيسات المنتقل بمرور جسمية سائدة (عند البالغ).
 - b. داء تعدد الكيسات المنتقل بمرور جسمية مقهورة (عند الأطفال).
5. كيسات الكلية في متلازمات التشوهات الوراثية (كالتصلب الحدبي).
6. الداء الكيسي الكببي.
7. كيسات الكلية خارج البرانشيم (كيسات كاسية حويضية، كيسات الأوعية اللمفية السرية).

☑ الثدن الكلوي الكيسي:

- يعد أشيع سبب للكتل البطنية عند حديثي الولادة.
- هو شذوذ تطوري ينتج عن تمايز شاذ للكلية الجنينية.
- يكون الثدن عادةً أحادي الجانب، وقد يكون شاذي الجانب، أو مقطعي، أو بؤري (حيث يصاب جزء من الكلية فقط).
- شذوذات الجهاز الجامع شائعة وتشمل: انسدادات الوصل الحويضي الحالب والرقق الحالب وانسداد الإحليل.

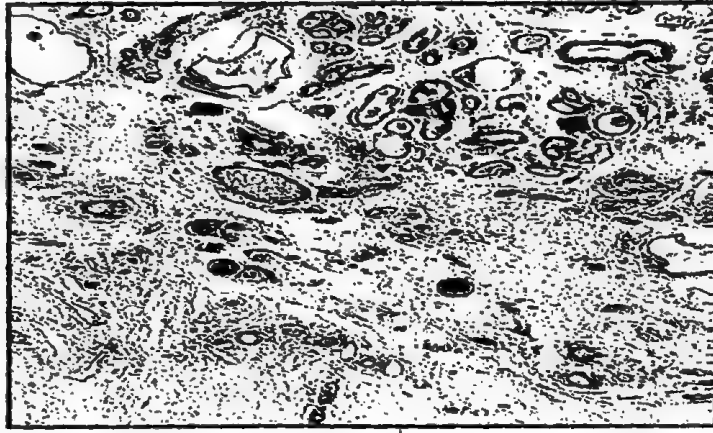


- Malformations of other organs, especially of the heart can occur.
- The clinical presentation largely depends on the extent of the dysplastic involvement and the degree of associated urinary obstruction.

- Microscopically:

The cysts are lined by cuboidal epithelial cells and surrounded by immature elements:

- Primitive tubules and glomerular structures.
- Islands of embryonic-like connective tissue including cartilage and fibro-muscular tissue.



☑ Simple renal cysts:

- These occur as multiple or single, usually cortical. They are commonly 1- 5 cm but may reach >10 cm.
- Simple cysts are common postmortem findings without clinical significance.
- Hemorrhage into them may cause sudden distention and pain, and calcification of the hemorrhage may give rise to bizarre radiographic shadows.
- They are translucent lined by smooth membrane and filled with clear fluid.
- On microscopic examination these membranes are composed of a single layer of cuboidal or flattened cuboidal epithelium.
- The main importance of cysts lies in their

- قد تحدث تشوهات لأعضاء أخرى خاصة القلب.

- تعتمد التظاهرات السريرية بشكل كبير على مدى امتداد الثدن ودرجة الانسداد البولي المرافق.

- مجهرياً:

تكون الكيسات مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة ومحاطة بمناصر غير ناضجة:

- نبيبات وتراكيب كبيبية بدائية.
- كما نجد جزراً من نسيج ضام شبه جنيني متضمناً نسيج غضروفية وليفي عضلي.

☑ كيسات الكلية البسيطة:

- قد تكون متعددة أو مفردة، وقشرية عادة؛ يبلغ حجمها 1-5 سم وقد يكون أكثر من 10 سم.
- تكون الكيسات البسيطة من الموجودات الشائعة بعد الموت دون أن يكون لها أهمية سريرية.
- قد يسبب النزف بداخل الكيسات تعدد مفاجئ وألم، وإن تكلس النزف قد يؤدي إلى ظهور ظلال شعاعية غريبة.
- تكون شفافة مبطنة بغشاء أملس ومملوءة بسائل رائق.
- بالفحص المجهرى نجد أن الأغشية تتألف من طبقة واحدة من الظهارة المكعبة أو المكعبة المسطحة.
- تكمن أهمية هذه الكيسات في تفرقتها عن أورام

differentiation from kidney tumors:

Radiologic studies show that in contrast to renal tumors, renal cysts have smooth contours, are almost always avascular, and give fluid rather than solid signals on ultrasonography.

☑ Acquired Renal Cysts Disease (ARCD) :

- Initially reported in patients with renal failure undergoing long-term dialysis.
- In most cases, the disease is asymptomatic but sometimes the cysts bleed, rupture, or become infected causing fever, hematuria, and flank pain.
- They form primarily from the proximal convoluted tubules, and are associated with multiple small diverticula elsewhere in the tubule.
- On cut section, numerous cortical and medullary cysts measure 0.5 - 2 cm in diameter.



- **Microscopic:** Most cysts are lined by flattened epithelium, while some are lined by hyperplastic cells with papillary projections.
- Most of the tumors found in ARCD are papillary adenomas that have no clinical importance for the patient.
- The most serious complication, however, is the development of Renal Cell Carcinomas in the walls of the cysts.
- RCC is found 50 times more frequently in dialysis patients with ARCD than in the general population.
- RCC have been reported to occur in approximately

الكلى:

حيث تظهر الدراسات الشعاعية أن الكيسات الكلوية تمتاز بحدود ملساء و**بعدم** توغيتها دائماً تقريباً على عكس الأورام الكلوية، كما تغطي بالإيكو علامات سائلة أكثر من صلبة.

☑ داء الكيسات الكلوية المكتسب:

- وجد هذا المرض أولاً عند مرضى القصور الكلوي الخاضعين للدّيال لفترة طويلة.
- في معظم الحالات يكون الداء غير عرضي، لكن قد تنزف الكيسات في بعض الأحيان أو تتمزق أو تتعرض للإنتان مسببة حمى و**بيلة دموية** وآلم في الخاصرة.
- تتشكل الكيسات بدنياً من الأنابيب المعوجة القريبة، وتكون متراصة بترتوج متعددة صغيرة في مكان آخر من التيب.
- يبدى مقطعها عدد من الكيسات القشرية واللبيبة التي يتراوح قطرها بين 0.5-2 سم.

- **مجهرياً:** تكون معظم الكيسات مبطنّة بظهارة مسطحة، بينما يبطن البعض بخلايا مفرطة التصنع مع نتوءات حليمية.
- معظم الأورام التي تشاهد في داء الكيسات الكلوية المكتسب هي غدومات حليمية ليس لها أي أهمية سريرية للمرضى.
- الاختلاط الأكثر خطورة هو تطور سرطانة الخلية الكلوية في جدار هذه الكيسات.
- تشاهد سرطانة الخلية الكلوية عند مرضى التحال (الدّيال) المصابون بداء الكيسات الكلوية المكتسب أكثر بـ 50 ضعف من الأشخاص العاديين.
- تبين أن سرطانة الخلية الكلوية تحدث عند 6% تقريباً من

6% of the dialyzed patients with ARCD. They can be multicentric in approximately 50% of the cases, and bilateral in approximately 10%.

☑ Autosomal Dominant (Adult) Polycystic Kidney Disease (ADPKD):

- Is a hereditary condition characterized by expanding cysts that progressively destroy the renal parenchyma of both kidneys, ultimately causing renal failure.
- Occurs in 1 - 2 / 1000 live births and accounting 6- 10% of cases requiring dialysis or renal transplantation.
- The pattern of inheritance is autosomal dominant with complete penetrance.
- The cysts initially involve only portions of the nephrons, so renal function is retained until about the fourth or fifth decade of life with a gradual onset of renal failure.
- The disease is genetically heterogeneous and is caused by a mutation in two genes, PKD1 (85% of cases) and PKD2, that are located on chromosomes 16p13.3 and 4q13-23, respectively.
- **Macroscopic:**
The kidneys have a bosselated outercortical surface which is produced by multiple cysts of varying sizes.
- **Microscopic:**
 - The cysts are lined by cuboidal, flattened epithelium.
 - The intervening renal parenchyma appears relatively normal although foci of interstitial scarring, tubular atrophy, and pyelonephritis are common.
- **Clinical manifestations:**
 - Usually asymptomatic. In others, hemorrhage or

مرضى السديال المصابون ببدء الكيسات الكلوية المكتسب؛ قد تكون السرطانة عديدة المراكز في 50% من الحالات تقريباً، وشائبة الجانب في 10% تقريباً.

☑ حاء الكلية وتعددة الكيسات المنتقل بمرور جسمية سالحة (عند البالغين):

- حالة وراثية تتميز بوجود كيسات متوسعة تقوم بتدمير البرانشيم الكلوي لكلا الكليتين تدريجياً، مسببة بالنهاية قصور كلوي.
- تحدث عند 1-2 / 1000 من الولادات الحية، وتشكل 6-10% من الحالات التي تتطلب ديال أو زرع كلية.
- إن نمط الوراثة يكون بمرور جسمية سائدة مع نفوذية كاملة.
- تشمل الكيسات في البداية أجزاء من النفرونات فقط، لذلك تبقى الوظيفة الكلوية حتى العقد الرابع أو الخامس من العمر مع بداية تدريجية لقصور الكلية.
- إن هذا المرض متغاير وراثياً ويحدث بسبب طفرة تصيب جينين: PKD1 (85% من الحالات) و PKD2، يتوضع هذان الجينان على الذراع القصير للصبغي 16 والذراع الطويل للصبغي 4 بالترتيب.
- **عيانياً:**
للكلية سطح قشري خارجي ذو بروزات بسبب الكيسات المتعددة المتنوعة في أحجامها.
- **مجهرياً:**
 - تبطن الكيسات بظهارة مكعبة ومسطحة.
 - يبدو البرانشيم الكلوي المتداخل طبيعى نسبياً، إلا أن يور التندبات الخلالية والضمور النسيبي والتهاب الكلية والحويضة تكون شائعة.
- **الظواهر السريرية:**
لا عرضية عادة، قد يسبب النزف أو توسع الكيسات

progressive dilation of cysts may produce flank pain, flank masses, and renal colic.

- Occasionally begins with the insidious onset of hematuria, hypertension, followed by progressive chronic kidney disease, and nephrolithiasis.
- ADPKD is considered a systemic condition :

50% the patients develop cysts in other: liver (polycystic liver disease), pancreas, spleen, pineal gland, seminal vesicles, and lungs.

- Renal adenomas have been reported to develop in 20% of the patients.
- Presence of cerebral and coronary- artery aneurysms, colonic diverticula, and skeletal malformations
- Patients may survive for many years with slowly progressing to uremia.
- ⊗ 40% of adult patients die of coronary or hypertensive heart disease.
- ⊗ 25% of infection.
- ⊗ 15% of a ruptured berry aneurysm or hypertensive intracerebral hemorrhage, and the rest of other causes.

☑ Autosomal-Recessive (Childhood) Polycystic Kidney Disease (ARPKD):

- Is genetically distinct from ADPKD, having autosomal recessive inheritance
- Perinatal, neonatal, infantile, and juvenile subcategories have been defined, depending on the time of presentation and presence of associated hepatic lesions.
- ARPKD is caused by mutations of the PKHD1 gene, which maps to chromosome 6.
- The liver and both kidneys are invariably affected,

المتفرقي عند البعض الماء وكتل في الخافرة، ومقص كلوي.

- يبدأ المرض أحياناً ببداية تدريجية من بيلة دموية، وارتفاع ضغط الدم ثم يتبع بمرض كلوي مزمن متفرقي وتحصي كلوي.

- يعتبر مرض جهازى:

حيث يتشكل لدى 50 % من المرضى كيسات في أعضاء أخرى: الكبد (داء الكبد متعدد الكيسات) والبنكرياس والطحال والغدة الصنوبرية والحوصلات المنوية والرئة.

- تبين أن الغدومات الكلوية تتطور لدى 20% من المرضى.

- وجود أمهات دم شريانية تاجية ومخية ورتوج كولونية وتشوهات هيكلية.

- قد يعيش المرضى لمدة سنوات مع تفرقي تدريجي إلى يوريميا.

- ⊗ 40% من المرضى البالغين يموتون بسبب الأمراض القلبية التاجية أو المتعلقة بارتفاع ضغط الدم.

- ⊗ 25% من الإنتنان.

- ⊗ 15% من تمزق أم دم توتية الشكل أو نزف داخل المخ بسبب ارتفاع الضغط؛ والباقي لأسباب أخرى.

☑ داء الكلية متعددة الكيسات الوراثي (عند الأطفال):

- يختلف جينياً عن داء الكلية متعددة الكيسات عند البالغين حيث أنه ينتقل بمورثة جسمية متنحية.

- إن تحت الأنواع المحيط بالولادة^{*}، والوليدي، والطفلي، واليغوي حددت اعتماداً على موعد الشكاية ووجود آفات كبدية مرافقة.

- يحدث بسبب طفرات في المورثة PKHD1 التي تتوضع على الصبغي 6.

- يصاب الكبد وكلا الكليتين دائماً، مما يخلق طيفاً من

* الجنيني.

thus creating a spectrum of clinical presentation.

- In the neonatal period, the renal symptoms usually predominate.
- Large abdominal masses at birth.
- They may also have the "Potter" phenotype with its characteristic facies secondary to oligohydramnios, joint deformities, and pulmonary hypoplasia.
- Neonates develop fatal respiratory distress, congestive heart failure, and hypertension.
- Later in life, patients seek medical attention because of hepatic disease (congenital hepatic fibrosis with a variable degree of biliary dysgenesis and bile duct ectasia).
- **Macroscopic:**
 - ⊗ The renal capsule is smooth with numerous cysts visible.
 - ⊗ They develop in the collecting ducts, which expand to a large size due to fluid accumulation within the cyst cavity.
 - ⊗ The cysts are 1-8 mm, cylindrical, and extend radially throughout the cortex, obscuring the corticomedullary junction.
- **Microscopic:**
 - The cysts appear as dilated tubular structures lined by cuboidal or flattened epithelium.
 - Patients who survive infancy (infantile and juvenile forms) may develop a peculiar type of hepatic fibrosis, a condition now termed congenital hepatic fibrosis.
 - In older children the hepatic disease is the predominant clinical concern. Such patients may develop portal hypertension with splenomegaly.

الشكايات السريرية.

- في الفترة الوليدية تسيطر الأعراض الكلوية عادة.
- يظهر لدى المرضى كتل بطنية كبيرة عند الولادة.
- قد يكون لديهم النمط الظاهري (بوتر) الذي يتصف بسحنة وجبهة مميزة ثانوية عائدة لقلة السائل الأمنيوسي، وتشوه المفاصل، ونقص التصنع الرئوي.
- يتطور لدى الولدان ضيق تنفس مميت، وقصور قلب احتقاني، وارتفاع ضغط.
- وفي وقت لاحق في الحياة يحتاج المرضى إلى العناية الطبية بسبب المرض الكبدي (تليف كبدي خلقي مع درجات مختلفة من خلل التصنع الصفراوي وتوسع الأقنية الصفراوية).
- **عيانياً:**
 - ⊗ تكون المحفظة الكلوية ملساء مع عدد من الكيسات المرئية.
 - ⊗ تتطور الكيسات في الأقنية الجامعة التي تتوسع إلى حجم كبير بسبب تراكم السوائل في جوف الكيسة.
 - ⊗ يتراوح حجم الكيسة بين 1-8 مم، وهي أسطوانية، تمتد شعاعياً على طول القشر ليختفي تحتها الوصل القشري الليفي.
- **مجهرياً:**
 - تظهر الكيسات كبنى أنبوبية متوسعة مبطننة بظهارة مكعبة أو مسطحة.
 - المرضى الذين ينجون في مرحلة الطفولة (الأشكال الطفيلية والييفية) قد يتطور لديهم نمط خاص من تليف الكبد: حالة تسمى حالياً تليف الكبد الخلقي.
 - يكون المرض الكبدي هو التظاهر السريري السائد عند الأطفال الأكبر. كما قد يتطور لدى هؤلاء المرضى ارتفاع ضغط وريد الباب مع ضخامة طحالية.

Renal Tumors

Benign tumors of the kidney:

- Cortical Adenoma.
- Angiomyolipoma.
- Oncocytoma.

Malignant tumors of the kidney:

- Adult Renal Tumors.
- Nephroblastoma - wilm's tumour (which is found in children).

First : Benign Tumors of the Kidney :

☑ Renal Papillary Adenoma:

- Small, discrete adenomas arising from the renal tubular epithelium.
- Asymptomatic; generally an incidental finding at surgery or autopsy.
- They are most frequently papillary and are therefore called papillary adenomas.
- Frequent occurrence (33%) in acquired cystic kidney disease /hemodialysis.
- **Morphology:**
Small well-circumscribed, yellow or grey nodules, 0.5 -1 cm in diameter.
- **Location:** within the cortex (just beneath renal capsule).
- **On microscopic examination:**
 - Tubular, papillary or tubulopapillary.
 - Tumor cells are cuboidal in shape and have regular, small central nuclei, scanty cytoplasm, and no atypia.

النورام الكلوية

الأورام الكلوية الحميدة:

- ورم غدي قشري.
- ورم وعائي عضلي شحمي.
- ورم المنتبجات.

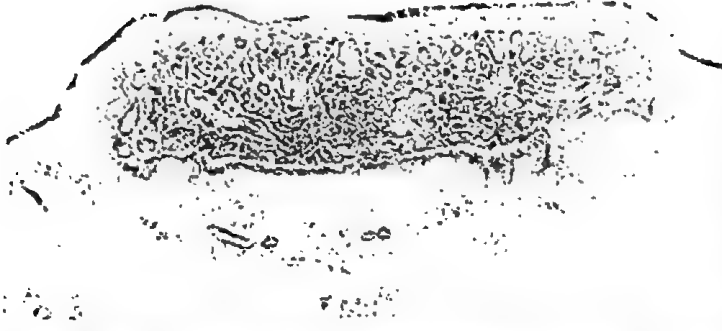
الأورام الكلوية الخبيثة:

- أورام كلوية عند البالغين.
- ورم أرومي كلوي - ورم ويلمز (الذي يشاهد عند الأطفال).

أولاً: الأورام الكلوية الحميدة:

☑ الغدوم الحليمي الكلوي:

- غدومات صغيرة ومنعزلة تنشأ من الظهارة الأنبوبية الكلوية.
- تكون لا عرضية; تكتشف بشكل عام صدفة أثناء الجراحة أو عند فتح الجثث.
- تكون غالباً حليمية لذلك تدعى بالأورام الغدية الحليمية.
- تحدث بشكل متواتر (بنسبة 33%) عند مرضى داء الكلية الكيسية المكتسب والديال الدموي.
- **أشكالها الشكلية:**
عقيدات صغيرة صفراء إلى رمادية محددة بشكل جيد، يتراوح قطرها بين 0.5-1 سم.
- **الموقع:** ضمن القشرة (تحت محفظة الكلية مباشرة).
- **بالفحص المجهرى:**
 - أنبوبية أو حليمية أو أنبوبية حليمية.
 - تكون الخلايا الورمية مكعبة الشكل ولها نواة مركزية صغيرة منتظمة وسيتوبلازما ضئيلة، ويدون لا نمطية.



- By histologic criteria, these tumors do not differ from low-grade papillary renal cell adenocarcinoma.
- The size of the tumor is used as a prognostic feature, with a cutoff of 3 cm separating those that metastasize from those that rarely do.
- However, because of occasional reports of small tumors that have metastasized, the current view is to regard all adenomas, regardless of size, as potentially malignant until an unequivocal marker of benignity is discovered.

☑ Angiomyolipoma:

- It is composed of an intimate admixture of vessels, smooth muscle and fat, hence its name.
- 1/3 of the patients suffer from tuberous sclerosis, the incidence being higher if the tumors are multiple or bilateral.
- Multiple in 1/3 of the cases, and bilateral in 15%.
- The **gross appearance** depends on the relative amounts of the various components and may closely simulate RCC because of the admixture of yellow areas (fat) and hemorrhagic areas (vessels).
- Capsular invasion is present in a 1/4 of the cases, and there can be extension into the perirenal soft tissues.
- The clinical importance is due largely to their susceptibility to spontaneous hemorrhage.



- وفقاً للمعايير النسيجية فإن هذه الأورام لا تختلف عن سرطانة الخلايا الكلوية الغدية الحليمية منخفضة الدرجة.
- يعد حجم الورم علامة إنذارية، حيث يعتبر "3 سم" هو الحد الفاصل بين الأورام التي تعطي نقائل والأورام التي نادراً ما تنتقل.
- ولكن بسبب ورود تقارير متفرقة عن أورام صغيرة أعطت نقائل، تعتبر حالياً كل الغدومات ذات خباثة محتملة (خبيث مطلقاً) بغض النظر عن حجمها حتى يكتشف فيها دليل قاطع على كونها حميدة.

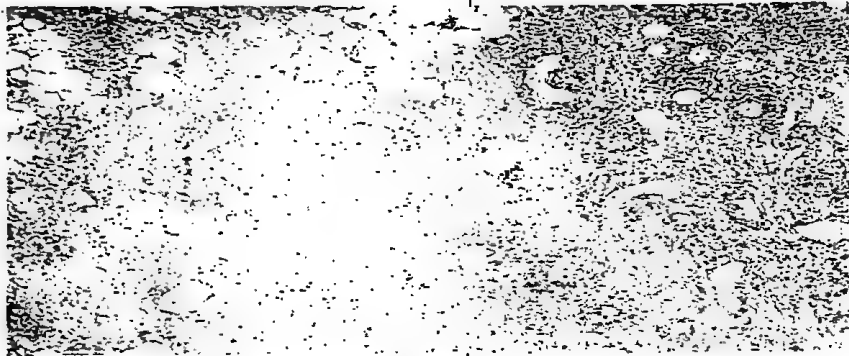
☑ الورم الوعائي العضلي الشحمي:

- يتألف من مزيج صميغي من الأوعية الدموية والعضلات اللسواء والدهون وهذا سبب تسميته.
- يعاني ثلث المرضى من تصلب حديبي، ويكون احتمال حدوثه أكبر إذا كانت الأورام متعددة أو ثنائية الجانب.
- تكون الأورام متعددة في ثلث الحالات وثنائية في 15% من الحالات.
- يعتمد **المظهر العياني** للورم على الكميات النسبية للمكونات المتعددة وقد يقلد سرطانة الخلايا الكلوية بشكل كبير لوجود مزيج من مناطق صفراء (دهون) ومناطق نزف (الأوعية الدموية).
- يوجد غزو للمحفظة في ربع الحالات وقد تتواجد امتدادات إلى النسج الرخوة حول الكلية.
- تكمن الأهمية السريرية للورم الوعائي الشحمي العضلي غالباً لاستعداده للنزف المعفوي.

Microscopically:

The typical case shows:

- Mature adipose tissue.
- Tortuous thick-walled blood vessels.
- Bundles of smooth muscle that seem to emanate from the vessel walls.
- A fourth component, which in reality is a variation of the third, is represented by a cell type with epithelioid features originally described by Apitz' and currently known as the perivascular epithelioid cell (PEC).



- **The treatment** of renal angiomyolipoma is surgical, and excision is usually curative. However, cases resulting in death from massive local recurrence are on record.
- It is also now abundantly clear that angiomyolipoma is capable of distant metastases.
- Potential for malignant behavior should be anticipated for angiomyolipomas which are highly pleomorphic, mitotically active, and which contain areas of necrosis.

✓ Oncocytoma:

Clinical:

- 7% of non urothelial renal epithelial neoplasms.
- Usually asymptomatic; some have hematuria, flank pain, or palpable mass.
- Imaging studies may demonstrate central scarring (used to distinguish oncocytoma from RCC on

مجهرياً:

تظهر الحالة النموذجية:

- نسيج شحمي ناضج.
- أوعية دموية متمرجة ذات جدر سميككة.
- حزم من العضلات الملساء تبدو منبثقة من الجدر الوعائية.
- مكون رابع هو في الواقع شكل مختلف للمكون الثالث، يتمثل بنمط خلوي مع مظاهر ظهارانية توصف بشكل أساسي بخلايا Apitz' وتعرف حالياً بالخلايا الظهارانية المحيطة بالأوعية.

علاج الورم الوعائي الشحمي العضلي الكلوي جراحي والامتصاص شاف عادة.

إلا أنه سجلت بعض الحالات التي أدت إلى الموت بسبب النكس الموضعي الكبير.

كما أنه من الواضح الآن تماماً أن هذا الورم قادر على إعطاء نقائل بعيدة.

ينبغي توقع سلوك خبيث محتمل للأورام الوعائية العضلية الشحمية التي تكون متعددة الأشكال بشكل كبير والنشطة انقسامياً والتي تحوي مناطق تنخر.

✓ ورم الهنتجات:

سريريا:

- تشكل 7% من الأورام الظهارية الكلوية غير المتعلقة بالظهارية البولية.
- تكون لا عرضية عادة؛ يعاني البعض من بيلة دموية أو ألم في الخصرة أو كتلة مجسوسة.
- قد تظهر الدراسات التصويرية تدب مركزي (يستخدم

CT-scan).

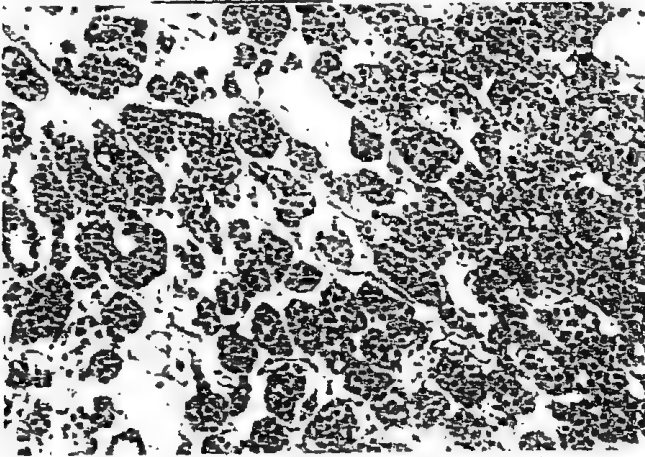
- **Benign** (no recorded deaths from metastatic disease).

- Pathologic Features:

- Well circumscribed, brown, solid, +/- central scar.
- They may achieve a large size > 12 cm.
- May be bilateral and/or multifocal (Oncocytosis).

- Microscopically:

- Oncocytomas are composed entirely of uniform population of pink cells with abundant acidophilic granular cytoplasm, growing in a nesting, alveolar or tubular fashion. With loose fibrous stroma.
- Some cells have round regular nuclei, and other have degenerative nuclear pleomorphism without mitotic activity.
- Ultrastructurally the eosinophilic cells have numerous mitochondria.



لتمييز ورم المنتبجات عن سرطانة الخلية الكلوية بالتصوير الطبقي المحوري).

- أورام حميدة (لا يوجد وفيات مسجلة من نقائل المرض).

- المظاهر المرضية:

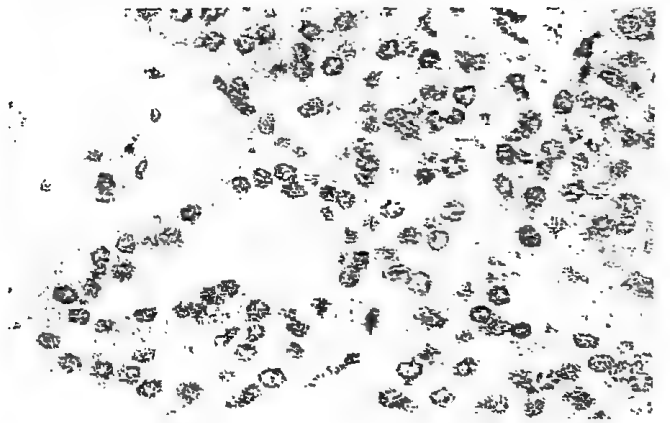
- ورم محدد جيداً، بني اللون، صلب، مع أو بدون التندب المركزي.
- قد تبلغ أحجاماً كبيرة أكثر من 12 سم.
- قد يكون ورم المنتبجات ثنائي الجانب و/أو متعدد البؤر (داء الانتبجات).

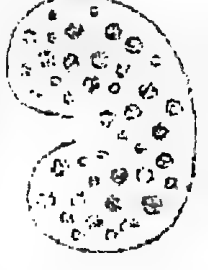
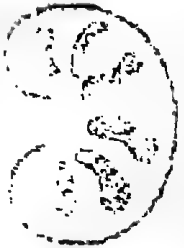
- مجهرياً:

- يتألف ورم المنتبجات بشكل كامل من تجمع متجانس لخلايا زهرية ذات سيتوبلازما حبيبية حامضية وافرة تنمو بشكل أعشاش أو أسناخ أو أنابيب، مع لحمة ليفية رخوة.

- بعض الخلايا لها أنوية منتظمة دائرية وبعضها ذو أنوية تنكسية متعددة الأشكال بدون نشاط انقسام.

- بالفحص فوق البنفيوي فالخلايا الحامضية تحوي مقدرات عديدة.



	Inheritance الوراثة	Pathologic Features المظاهر المرضية	Clinical Features or Complications التظاهرات السريرية أو الاختلاطات	Typical Outcome النتيجة النموذجية	Diagrammatic Representation التمثيل البياني
Adult polycystic kidney disease داء الكلى متعددة الكيسات عند لبالغ	Autosomal dominant موروثة جسمية مسيطرة	Large multicystic kidneys, liver cysts, berry aneurysms كلى كبيرة متعددة الكيسات، كيسات كبديّة، أمهات دم توتية الشكل	Hematuria, flank pain, urinary tract infection, renal stones, hypertension بيلة دموية، ألم في الخاصرة، إلتان السبيل البولي، حصيات كلوية، .. ارتفاع ضغط.	Chronic renal failure beginning at age 40-60 years قصور كلوي مزمن يبدأ بعمر الـ 40- 60 سنة.	
Childhood polycystic kidney disease داء الكلى متعددة الكيسات عند الأطفال	Autosomal recessive موروثة جسمية متتحية	Enlarged, cystic kidneys at birth كلى متضخمة كيسية عند الولادة	Hepatic fibrosis تليف كبدي	Variable, death in infancy or childhood متنوعة، موت في مرحلة الرضاعة أو الطفولة.	

Second: Malignant Tumors of the Kidney:

☛ Renal Cell Carcinoma:

- Represent about 3% of all newly diagnosed visceral cancers in the United States and account for 85% of all malignancies of the kidney in adults.
- The tumors occur usually in the sixth and seventh decades of life, and show a 2:1 male preponderance.
- Because of their gross yellow color and the resemblance of the tumor cells to clear cells of the adrenal cortex, they were at one time called hypernephroma.
- It is now clear that all these tumors arise from

ثانياً: الأورام الكلوية الخبيثة:

☛ سرطانة الخلية الكلوية:

- تشكل حوالي 3% من كل السرطانات الحشوية المشخصة مؤخراً في الولايات المتحدة الأمريكية ، و 85% من كل أورام الكلية الخبيثة عند البالغين.
- تحدث سرطانة الخلية الكلوية عادةً في العقد السادس و السابع من العمر؛ وتبدي رجحان لإصابة الذكور بنسبة 1:2.
- بسبب لونها الأصفر العياني وتشابه الخلايا الورمية مع الخلايا الراققة* لقشر الكظر فقد سميت في السابق بالورم الكلوي الكظراتي.
- بات من الواضح الآن أن كل هذه الأورام تنشأ على حساب

* خلايا مكثزة بالشحم في قشر الكظر تبدو صافية بسبب ذوبان الشحم عند التحضير.

tubular epithelium and are therefore renal adenocarcinomas.

- In approximately 5% of the cases, multiple tumor nodules are seen scattered throughout the organ (The tumor was multicentric).
- Renal cell carcinoma developing in the adult form of polycystic renal disease.

- Epidemiology :

1. Tobacco is the most significant risk factor. Cigarette smokers have double the incidence of renal cell carcinoma,
2. An international study has identified additional risk factors including:
 - * Obesity (particularly in women).
 - * Hypertension.
 - * Unopposed estrogen therapy.
 - * Exposure to asbestos, petroleum products, and heavy metals.
3. There is also an increased incidence in patients with:
 - ⊕ Chronic renal failure.
 - ⊕ Acquired cystic disease.
 - ⊕ Adult form of polycystic kidney disease.
 - ⊕ Tuberous sclerosis.
 - ⊕ Although the classic renal tumor associated with this neurologic syndrome is angiomyolipoma, there is also an increased incidence of renal cell carcinoma.
4. Most renal cancer is sporadic, but unusual forms of autosomal dominant familial cancers occur, usually in younger individuals:

• Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome:

- Half to two thirds of individuals with VHL (nearly all, if they live long enough) develop renal cysts and bilateral, often multiple, renal cell carcinomas.

الظاهرة الأنثوية ولذلك فهي سرطانات غدية كلوية.

- في 5% من الحالات تقريباً توجد عقيدات ورمية متعددة متبعثرة في العضو (الورم متعدد المراكز).
- تتطور سرطانات الخلايا الكلوية عند البالغين من الداء الكلوي متعدد الكيسات.
- **الهباتية:**

1. يمد التبغ عامل الخطر الأكثر أهمية، فالمدخنون لديهم ضعف احتمال الإصابة بسرطانة الخلايا الكلوية.

2. حددت دراسات عالمية عوامل خطر إضافية تشمل:

- * السمنة (خاصة عند النساء).
- * ارتفاع الضغط.
- * المعالجة بالاستروجين بشكل غير معاكس.
- * التعرض للأسبستوس (الأميانت) والمنتجات البترولية والمعادن الثقيلة.

3. هنالك احتمال متزايد للإصابة عند مرضى:

- ⊕ القصور الكلوي المزمن.
- ⊕ الداء الكيسي المكتسب.
- ⊕ داء الكلية متعددة الكيسات عند البالغين.
- ⊕ التصلب الحدبي.
- ⊕ رغم أن الورم الكلوي النموذجي الذي يترافق مع هذه المتلازمة العصبية هو الورم الوعائي العضلي الشحمي، إلا أنه هناك احتمال متزايد أيضاً لحدوث سرطانة الخلايا الكلوية.

4. إن معظم السرطانات الكلوية فرادية، لكن قد تحدث بعض الأشكال الاستثنائية من سرطانات عائلية تنتقل بمورثة جسمية سائدة عند الأفراد الأصغر سناً عادةً:

• متلازمة فون هيبيل لينداو:

- نصف إلى ثلثي الأفراد المصابون بمتلازمة فون هيبيل لينداو (كلهم تقريباً إذا عاشوا لفترة كافية) تتطور لديهم كيسات كلوية وسرطانات خلية كلوية ثنائية الجانب متعددة غالباً.

- Current studies implicate the VHL gene in the development of both familial and sporadic clear cell tumors. It has been identified at chromosome 3p25.5.

- تشير الدراسات الحالية إلى دور جين VHL في تطور أورام الخلايا الراققة الفردية والعائلية. يتوضع هذا الجين على الذراع القصير للصبغي الثالث.

Hereditary (familial) clear cell carcinoma, without the other manifestations of VHL but with abnormalities involving the same or a related gene, is another familial variant. Deletion of 3p13.

إن سرطانة الخلايا الراققة الوراثية (العائلية) بدون المظاهر الأخرى لمتلازمة فون هيل لينداو ولكن مع شذوذات تشمل المورثة نفسها أو مورثة متعلقة بها هو شكل عائلي مختلف يحدث بسبب شطب في الذراع القصير للصبغي الثالث.

- Hereditary Renal papillary carcinoma is manifested by multiple bilateral tumors with papillary histology. These tumors show mutations in the MET proto-oncogene.

• السرطانة الكلوية الكلوية الوراثية تتظاهر كأورام ثنائية الجانب متعددة مع تنسجات كلوية وتبدي طفرات في MET طليعة الجين الورمي.

Clinical Features:

المظاهر السريرية:

1. The three classic diagnostic features of RCC are:
 - Hematuria (59%)
 - Flank pain (41%),
 - Palpable abdominal mass (45%).

The combination of these three features is seen in only 10% of cases.
2. Generalized constitutional symptoms: fever, malaise, weakness, and weight loss.
3. Paraneoplastic manifestations:
 - Hypercalcemia as a result of the production of a parathormone-like hormone.
 - Hypertension caused by renin secretion.
 - Polycythemia due to erythropoietin production.
 - Gynecomastia as a result of gonadotropin and placental lactogen production.
 - Cushing's syndrome resulting from the secretion of an ACTH-like substance. Secretion of prolactin, enteroglucagon, insulin-like substance.
4. One of the common characteristics of this tumor is its tendency to metastasize widely before giving rise to any local symptoms or signs.

1. المظاهر الثلاثة النموذجية المشخصة لسرطانة الكلية الكلوية هي:
 - البيلة الدموية (59%).
 - ألم في الخصرة (41%).
 - كتلة بطنية مجسوسة (45%).

اجتماع هذه المظاهر الثلاثة مع بعضها يوجد في 10% من الحالات.
2. أعراض بنيوية عامة: حمى، توعك، ضعف، نقصان وزن.
3. المظاهر شبه الورمية:
 - فرط كالسيوم الدم نتيجة إنتاج الهرمون الشبيه بالباراثرمون.
 - ارتفاع الضغط بسبب إفراز الرينين.
 - كثرة الحمر بسبب إنتاج الإريثروبويتين.
 - التثدي نتيجة إنتاج هرمونات موجهة الغدد التناسلية واللاكتوجين المشيمي.
 - متلازمة كوشينغ بسبب إفراز مادة شبيهة بالهرمون الموجه لقشر الكظر وإفراز مواد شبيهة بالبرولاكتين والفلوكاغون المعوي والإنسولين.
4. إن من المميزات الشائعة لهذه الأورام ميلها لإعطاء نقائل بشكل كبير قبل أن تسبب أي أعراض أو علامات موضعية.

5. In 25% of new patients with renal cell carcinoma, there is radiologic evidence of metastases at the time of presentation.
6. The most common locations of metastasis are the lungs (more than 50%) and bones (33%), followed in frequency by the regional lymph nodes, liver, adrenal, and brain.

Classification of renal cell carcinoma:

- The classification of renal cell carcinoma is based on correlative cytogenetic, genetic, and histologic studies of both familial and sporadic tumors.
- The major types of tumor are:
 - Clear cell carcinoma.
 - Papillary carcinoma.
 - Chromophobe renal carcinoma.
 - Collecting duct (Bellini duct) carcinoma.
 - Sarcomatoid renal cell carcinoma.

☒ Clear cell carcinoma:

- The most common type, accounting for 70% - 80% of renal cell cancers.
- Arises from renal tubular epithelium, differentiated toward proximal tubular epithelium.
- The tumors are made up of cells with clear or granular cytoplasm and are nonpapillary.
- They can be familial, but in most cases (95%) are sporadic.
- In 98% of these tumors, whether familial, sporadic, or associated with VHL, there is loss of sequences on the short arm of chromosome 3.
- **Morphologic features :**
 - May arise in any portion of the kidney, but more commonly affects the poles.
 - Rounded, nodular, often protrudes from cortical surface.
 - The cut surface shows a solid golden yellow tumor

5. في 25% من المرضى الجدد بسرطان الخلية الكلوية نجد دليل شعاعي على وجود النقائل في وقت شكاية المريض.

6. الأماكن الأكثر شيوعاً لتوضع النقائل هي الرئتين (أكثر من 50%) والعظام (33%) تتبعها العقد اللمفية الناحية والكبد والغدد الكظرية والدماغ.

تصنيف سرطان الخلية الكلوية:

- يعتمد تصنيف سرطان الخلية الكلوية على دراسات وراثية خلوية ووراثية ونسجية مترابطة للأورام العائلية والفرادية.
- الأنواع الأساسية للورم هي:
 - سرطان الخلية الرائقة.
 - السرطان الحليمية.
 - السرطان الكلوية الكارهة للصبغ.
 - سرطان القناة الجامعة (قناة بيليني).
 - سرطان الخلية الكلوية الساركومية.

☒ سرطان الخلية الرائقة:

- تعد النوع الأكثر شيوعاً حيث تشكل 70-80% من سرطانات الخلية الكلوية.
- تنشأ على حساب الظهارية الأنبوبية الكلوية المتميزة إلى ظهارة الأنبوب الداني.
- تتألف الأورام من خلايا ذات سيتوبلازما رائقة أو حبيبية، وتكون غير حليمية.
- قد تكون الأورام عائلية لكنها أورام فرادية في معظم الحالات (95%).
- في 98% من هذه الأورام، سواءً العائلية أو الفرادية أو المترافقة مع متلازمة فون هيل لينداو هناك فقدان في التسلسل على الذراع القصير للصبغي الثالث.
- **المظاهر الشكلية:**
 - قد تنشأ هذه الأورام في أي جزء في الكلية، لكنها غالباً ما تصيب الأقطاب.
 - أورام مدورة وعقيدية وغالباً ما تبرز من السطح القشري.
 - يظهر القطع ورماً قاسياً أصفر ذهبياً مفصلاً بشكل

sharply separated from the surrounding tissues by a fibrous pseudocapsule.

- Variable amounts of hemorrhage and necrosis, calcification, and cystic change result in the variegated appearance that is very characteristic of this neoplasm.



واضح عن النسيج المحيطة بمحفظة ليفية كاذبة.

- كميات مختلفة من النزف والتخر والتكلس والتغيرات الكيسية تعطي مظهراً مبرقشاً مميز جداً لهذا الورم.

- In approximately 5% of the cases, multiple tumor nodules are seen scattered throughout the organ (The tumor was multicentric).

Renal cell carcinoma developing in the adult form of polycystic renal disease.

- More frequently, the tumor extends into the renal vein and grows as a solid column within this vessel, sometimes extending in serpentine fashion as far as the inferior vena cava and even into the right side of the heart.

- The growth pattern varies from solid to trabecular or tubular. The tumor cells have a rounded or polygonal shape and abundant clear or granular cytoplasm, which contains glycogen and lipids.

- The tumors have delicate branching vasculature. Most tumors are well differentiated, but some show marked nuclear atypia with formation of bizarre nuclei and giant cells.

- في 5% من الحالات تقريباً نجد عقيدات ورمية متعددة متبعثرة في العضو (الورم متعدد المراكز).

تنشأ سرطانة الخلية الكلوية عند البالغين من الداء الكلوي متعدد الكيسات.

- كثيراً ما ينتشر الورم إلى الوريد الكلوي وينمو بداخله كعمود صلب؛ وأحياناً ينتشر بشكل ملتو إلى الوريد الأجوف السفلي وحتى إلى الجانب الأيمن من القلب.

- نموذج النمو يتنوع من النموذج الصلب إلى الترابيقي إلى الأنبوبي. للخلايا الورمية شكل مدور أو متعدد الأضلاع، وسيتوبلازما وافرة حبيبية أو رقيقة تحوي غليكوجين وشحوم.

- للورم جملة وعائية متشعبة رقيقة، وتكون معظم الأورام جيدة التمايز إلا أن بعضها يبدي لا نمطية نووية واضحة مع تشكل نوى شاذة وخلايا عرطلة.

☒ Papillary renal cell carcinoma:

- Clinical features :

- ✓ 10-15% of RCC.
- ✓ Associated with end-stage renal disease.
- ✓ Hereditary form well described, related to germline mutation of MET protooncogene.
- ✓ The prognosis is more favorable than clear Cell and less so than chromophobe RCC.

- Pathologic features:

- * Well-circumscribed cortical tumor, surrounded by a thick fibrous pseudo capsule.
- * It may exhibit extensive areas of necrosis.
- * Multifocality most common with this type (> 50% of cases).

- Morphologic features :

- Complex papillary formations with fibrovascular cores.
- Often accompanied by prominent stromal infiltration by neutrophils or foamy macrophages.
- Psammoma bodies may be numerous.
- The nuclear grade is variable.

☒ Chromophobe Carcinoma:

- Clinical features:

- ✓ 5% of adult kidney tumors.
- ✓ Excellent prognosis (>90% at 5-years) compared with that of the clear cell and papillary cancers.

- Pathologic features:

- * Well circumscribed, pale-tan cut surface.
- * Composed of cells with voluminous pale cytoplasm and prominent cell borders (plant-like).

☒ سرطانة الخلايا الكلوية الحليمية:

- المظاهر السريرية:

- ✓ تشكل 10-15% من سرطانات الخلايا الكلوية.
- ✓ ترافق مع داء كلوي بمرحلته النهائية.
- ✓ نمط وراثي موصوف جيداً، متعلق بطفرة في الخط الإنتاشي لطليعة الجين الورمي MET.
- ✓ الإنذار أفضل من سرطانة الخلايا الراكثة لكن أسوأ من السرطانة الكارهة للصباغ.

- المظاهر المرضية:

- * ورم قشري محدد جيداً محاط بمحفظة ليفية سميككة كاذبة.
- * قد يبدي مناطق واسعة من التخرر.
- * إن تعدد البؤر هو الأشيع في هذا النوع (أكثر من 50% من الحالات).

- المظاهر الشكلية:

- تشكلات حليمية معقدة ذات محاور ليفية وعائية.
- ترافق غالباً بارتشاح واضح للحمية بالمعدلات أو البالعات الرغوية.
- قد تكون الأجسام الرملية متعددة.
- والدرجة النووية متنوعة.

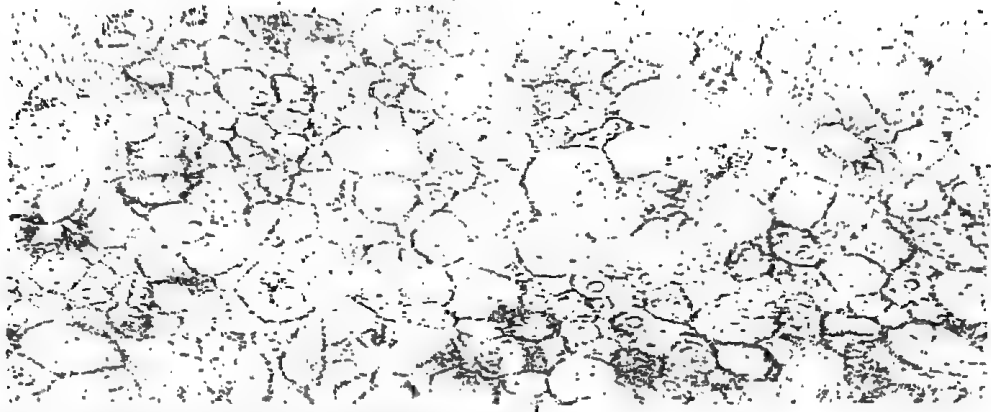
☒ السرطانة الكارهة للصباغ:

- المظاهر السريرية:

- ✓ تشكل 5% من أورام الكلية عند البالغين.
- ✓ الإنذار ممتاز (معدل الحياة لـ 5 سنوات أكثر من 90%) مقارنةً بسرطانة الخلايا الراكثة والمسرطانة الحليمية.

- المظاهر المرضية:

- * مقطوعها محدد جيداً شاحب مسمر.
- * يتألف الورم من خلايا بيسيويلازما فاهية وافرة وحدود خلوية واضحة (تشبه ورقة النبات).



- * The cells have a faintly granular cytoplasm, and perinuclear clear halo.

This cytoplasmic appearance is due to the presence of numerous vesicles that are well appreciated by electron microscopy.

These vesicles stain for Hale's colloidal iron, indicating the presence of acidic mucins.

☒ Collecting duct (Bellini duct) carcinoma:

- Clinical features:

- ✓ < 1% of RCC cases.
- ✓ They arise from collecting duct cells in the medulla although large tumors may occupy the cortex as well.
- ✓ Younger Age group. common in males
- ✓ 50% Present With Metastases, The Behavior Is Very Aggressive.
- ✓ Medullary variant in young black patients with sickle cell disease.

- Gross appearance:

- Infiltrative growth, gray-white which is centered in the medullary portion of the kidney and extends into the renal pelvis.
- Mixed tubulopapillary architecture.
- Lined by cuboidal with high-grade nuclei.
- and are surrounded by a desmoplastic reaction. The latter is an important diagnostic clue.

- * تحوي الخلايا على سيتوبلازما حبيبية بشكل قليل وهالة صافية حول النواة.

يعود هذا المظهر السيتوبلازمي إلى وجود عدد من الحويصلات التي تظهر بشكل واضح بالمجهر الإلكتروني. تصطبغ هذه الحويصلات بتلون هيل الغرواني الحديدي مما يدل على وجود المخاط الحامضي.

☒ سرطانة القناة الجامعة (قناة بيليني):

- المظاهر السريرية:

- ✓ تشكل أقل من 1% من سرطانات الخلية الكلوية.
- ✓ تنشأ من خلايا القناة الجامعة في اللب إلا أن الأورام كبيرة الحجم قد تشغل القشر أيضاً.
- ✓ عند الأشخاص الأصغر سناً وشائعة عند الذكور.
- ✓ تعطي نقائل في 50% من الحالات والورم ذو سلوك عدواني جداً.
- ✓ نجد الشكل اللبي عند المرضى اليقع من العرق الأسود المصابون بداء الخلية المنجلية.

- المظهر العياني:

- يكون الورم ذو نمو ارتشاحي وأبيض رمادي يتركز في الجزء اللبي للكلية ويمتد إلى حوض الكلية.
- تراكيب أنبوبية حلزونية مختلطة.
- تبطن بخلايا مكعبة ذات أنوية عالية الدرجة.
- ويحاط بارتكاس لمكونات ليفية حيث تعتبر علامة تشخيصية مهمة.

☒ Sarcomatoid Carcinoma:

- Clinical features:

- 1% of renal carcinomas have a malignant spindle cell component.
- Highly aggressive clinical course. Extrarenal invasion is usually present at operation.
- Multiple metastases of this tumor in the skeletal system have been known.
- Sarcomatoid changes arise infrequently in all types of renal cell carcinoma and are a decidedly ominous feature.

- Pathologic features :

- Large, infiltrative, gray-white, "fleshy".
- It is largely composed of spindle and/or pleomorphic tumor giant cells.
- The sarcomatoid component may also differentiate in the direction of cartilage and bone and it may contain osteoclast-like multinucleated giant cells.
- DD: Sarcoma (cytokeratin positive immunohistochemistry).
- The tumor, which has a white fibrous appearance and ill-defined edges, is replacing most of the organ.

☒ Renal Cell Carcinoma:

Pathologic Prognostic Parameters:

- ✓ Nuclear grade.
- ✓ Pathologic stage.
- ✓ Microscopic variants.
- ✓ Surgical margin.
- ✓ Renal vein invasion.
- ✓ Cell proliferation.

Nuclear grade:

- The system of Furhman and colleagues for the grading of renal tumors , is the most widely used.

☒ السرطانة الساركومية:

- المظاهر السريرية:

- تشكل 1% من السرطانات الكلوية التي تملك مكون من الخلايا المغزلية الخبيثة.
- ذات سلوك سريري عدواني بشدة. فالغزو خارج الكلوي موجود عادة عند إجراء العمل الجراحي.
- وجدت نقائل متعددة للورم في الجهاز الهيكلي.
- تحدث التغيرات الساركومية نادراً في كل أنواع سرطانات الخلية الكلوية وتكون بإنذار سيئ قطعاً.

- المظاهر المرضية:

- ورم كبير مرتشح أبيض إلى رمادي، "لحمي".
- يتألف بشكل كبير من خلايا مغزلية و/أو خلايا عرطلة ورمية متعددة الأشكال.
- قد يتميز المكون الساركومي أيضاً باتجاه غضاريف وعظام وقد يحوي خلايا عرطلة متعددة الأنوية شبيهة بناقضات العظم.
- التشخيص التفريقي: ساركوما (كيراتين خلوي إيجابي بالكيمياء المناعية).
- يقوم الورم ذو المظهر اللينفي الأبيض والحواف ضعيفة التحدد باستبدال معظم العضو.

☒ سرطانة الخلية الكلوية:

المعالم الإنذارية المرضية:

- ✓ الدرجة النووية.
- ✓ المرحلة المرضية.
- ✓ الأشكال المجهرية.
- ✓ الحافة الجراحية.*
- ✓ غزو الوريد الكلوي.
- ✓ تكاثر الخلايا.

الدرجة النهائية:

- إن نظام فورهمان وزملائه لتصنيف الأورام الكلوية هو

* محدد ام لا.

- This system uses nuclear grades based on:
 - Nuclear size
 - irregularity of the nuclear membrane
 - nucleolar prominence

Four grades are generally used.

(Furhman nuclear grade) is strongly correlated with surgical staging, but it also maintains statistical validity independently from it.

Staging of Renal Tumors - TNM classification:

- T - Primary Tumour.
- TX: Primary tumour cannot be assessed.
- T0 No evidence of primary tumour.
- T1: Tumour ≤ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney.
- T2: Tumour > 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney.
- T3: Tumour extends into major veins or directly invades adrenal gland or perinephric tissues but not beyond Gerota fascia.
- T4 Tumour directly invades beyond Gerota fascia
 - N - Regional Lymph Nodes.
 - NX: Regional lymph nodes cannot be assessed.
 - N0: No regional lymph node metastasis.
 - N1: Metastasis in a single regional lymph node.
 - N2: Metastasis in more than one regional lymph node.
- M - Distant Metastasis.
 - MX: Distant metastasis cannot be assessed.
 - M0: No distant metastasis.
 - M1: Distant metastasis.
- Stage grouping^{*}:
 - ♣ Stage I: T1 N0 M0.

الأكثر استخداماً.

- يستخدم هذا النظام الدرجة النووية بالاعتماد على :
 - حجم النواة.
 - عدم انتظام الغشاء النووي.
 - وضوح النويات.

تستخدم أربع درجات بشكل عام.

ترتبط (درجات فورهمان النووية) كثيراً بالمرحلة الجراحية ولكنها تعطي أيضاً مصدوقية إحصائية بشكل مستقل عنها.

مراحل الأورام الكلوية - تصنيف TNM:

- T تعني الورم البدئي.
- TX: ورم بدئي لا يمكن تقييمه.
- T0 لا دليل على وجود ورم بدئي.
- T1: الأبعاد الكبرى للورم 7 سم أو أقل ويكون مقتصرًا على الكلية.
- T2: الأبعاد الكبرى للورم أكثر من 7 سم ويكون مقتصرًا على الكلية.
- T3: يمتد الورم إلى أوردة كبيرة أو يغزو الغدة الكظرية مباشرة أو النسيج حول الكلية دون تجاوز لفافة جيروتا.
- T4: الورم يغزو مباشرة متجاوزاً لفافة جيروتا.
 - N: العقد اللمفية الناحية.
 - NX: العقد اللمفية الناحية لا يمكن تقييمها.
 - N0: لا يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية.
 - N1: نقائل إلى عقدة لمفية ناحية واحدة.
 - N2: نقائل إلى أكثر من عقدة لمفية ناحية واحدة.
- M: النقائل البعيدة.
 - MX: النقائل البعيدة لا يمكن تقييمها.
 - M0: لا يوجد نقائل بعيدة.
 - M1: يوجد نقائل بعيدة.
- تعيين المرحلة^{*}:
 - ♣ المرحلة الأولى: T1 N0 M0.

* غير مطلوب

- ♣ Stage II: T2 N0 M0.
- ♣ Stage III: T3 N0 M0.
- ♣ T1, T2, T3 /N1 M0.
- ♣ Stage IV: T4 N0, N1 M0.
- ♣ Any T N2 M0.
- ♣ Any T Any N M1.

- Patients who do not have distant metastases at diagnosis are given a stage on the basis of surgical findings. There are four stages:

- ✓ Stage I, confined to the kidney.
- ✓ Stage II, extension to perirenal fat but within Gerota's fascia.
- ✓ Stage III, renal vein or vena cava involvement or regional lymph node metastases.
- ✓ Stage IV, extension to adjacent organs other than adrenal or distant metastases.

- There is a close correlation between this staging system, and outcome : The 5-year survival rate following nephrectomy is*:

- 60% - 80% in stage I.
- 40% - 70% in stage II.
- 10% - 40% in stage III.
- and < 5% in stage IV.

✎ Nephroblastoma - Wilm's tumour:

- Is the most common primary renal tumor of childhood.
- The peak incidence is between 2 - 5 years of age, and 95% of tumors occur before the age of 10 years.
- The classic location for Wilms' tumor is the kidney. Both kidneys are equally affected, the incidence of synchronous or metachronous bilateral involvement being 5% - 10%.
- Cases of Wilms' tumor have been recorded in extrarenal sites: The retroperitoneum,

♣ المرحلة الثانية: T2 N0 M0.

♣ المرحلة الثالثة: T3 N0 M0.

♣ T1, T2, T3 /N1 M0.

♣ المرحلة الرابعة: T4 N0, N1 M0.

♣ Any T N2 M0.

♣ Any T Any N M1.

- أما المرضى الذين ليس لديهم نقائل بعيدة في وقت التشخيص فيتم تصنيفهم اعتماداً على الموجودات الجراحية: هناك أربع مراحل:

- ✓ المرحلة الأولى: محدود بالكلية.
- ✓ المرحلة الثانية: يمتد إلى النسيج الدهني حول الكلية لكن ضمن لفافة جيروتا.
- ✓ المرحلة الثالثة: يشمل الوريد الكلوي أو الأجوف أو نقائل إلى العقد اللمفية الناحية.
- ✓ المرحلة الرابعة: يمتد إلى أعضاء مجاورة إلى جانب الغدد الكظرية أو نقائل بعيدة.

- هناك علاقة وثيقة بين نظام المراحل هذا والنتيجة: فمعدل الحياة لمدة 5 سنوات بعد استئصال الكلية هو:

- 60-80% في المرحلة الأولى.
- 40-70% في المرحلة الثانية.
- 10-40% في المرحلة الثالثة.
- أقل من 5% في المرحلة الرابعة.

✎ الورم النرومي الكلوي - ورم ويلمز:

- يعد الورم الكلوي البدئي الأكثر شيوعاً عند الأطفال.
- ذروة الحدوث بين 2-5 سنوات من العمر و95% من الأورام تحدث قبل سن الـ 10 سنوات.
- تعد الكلية الموقع النموذجي لورم ويلمز. وتصاب كلا الكليتين بشكل متساو؛ فالإصابة ثنائية الجانب المتزامنة أو متبدلة التوقيت تشكل 5-10%.
- سجلت حالات من ورم ويلمز في مناطق خارج كلية: الحيز خلف الصفاق والناحية المعزبة العصبية والخصية

* الأرقام ليست للحفاظ المهم معرفة أن معدل الحياة ينخفض بتقدم المرحلة النسيجية.

sacroccocygeal region, testis, uterus, inguinal canal, and mediastinum. Some of them have arise within a teratoma.

- Nephrogenic rests (abnormally persistent foci of embryonal cells) are putative precursor lesions of Wilms tumors and are seen in the renal parenchyma adjacent to approximately 25% -40% of unilateral tumors; this frequency rises to nearly 100% in cases of bilateral Wilms tumors.

The nephrogenic rests share genetic alterations with the adjacent Wilms tumor.

- Molecular genetic features:

- Wilms' tumor has been reported in monozygous twins and other familial settings.
- Conditions associated with a definite increased risk of Wilms' tumor are:
 - Wilms Aniridia Genital anomaly-Retardation (WAGR) syndrome.
 - Beckwith-Wiedemann syndrome,
 - heni hypertrophy, and Denys-Drash syndrome.
- The genetic loci predisposing to Wilms' tumor are:
 - WT1 : located in 11p13 and encoding a transcription factor that is expressed in the early development of the urogenital system.
 - WT2 : located in 11p15.5.

- Morphology:

- Wilms tumor tends to present as a large, solitary, well-circumscribed mass, although 10% are either bilateral or multicentric at the time of diagnosis.
- Their size is extremely variable, with a median of 550 g.
- On cut section, the tumor is soft, homogeneous,

والرحم والقناة الإربية والمنصف. بعضها نشأ ضمن ورم عجائبي.

- إن البقايا كلوية المنشأ (بور غير طبيعية من خلايا جنينية) هي آفات مؤهبة افتراضياً لورم ويلمز وتشاهد في برانشيم الكلية المجاور لـ 25-40% تقريباً من الأورام أحادية الجانب. ترتفع هذه النسبة إلى 100% تقريباً في حالات ورم ويلمز ثنائي الجانب.

تتشارك البقايا كلوية المنشأ مع ورم ويلمز المجاور بالتبدلات الجينية.

- المظاهر الجينية الجزيئية:

- سجلت حالات ورم ويلمز عند التوائم أحادية الزيجوت وفي حالات عائلية أخرى.
- حالات تترافق مع خطر أكيد متزايد للإصابة بورم ويلمز:
 - متلازمة ويلمز والتخلف العقلي وانعدام القزحية وتشوه تناسلي.
 - متلازمة Beckwith-Wiedemann.
 - ضخامة الفتق السري ومتلازمة Denys-Drash.

- المواقع الجينية المؤهبة لحدوث ورم ويلمز هي:

- WT1 : يتوضع على الذراع القصير للصبغي 11 ويرمز لعامل انتساخ يعبر عنه في التطور الباكر للجهاز البولي التناسلي.
- WT2 : يتوضع على الذراع القصير للصبغي 11.

تبين وجود علاقة بين مستوى تعبير هذه الجينات والمظاهر المجهرية للورم.

- المظاهر الشكلية:

- يظهر ورم ويلمز ككتلة كبيرة وحيدة محددة جيداً، إلا أنه في 10% من الحالات يكون إما ثنائي الجانب أو متعدد المراكز في وقت التشخيص.
- يتنوع حجم الورم كثيراً ويكون وزنه وسطياً 550 غرام.
- بالمقطع: يكون الورم ليناً ومتجانساً مسمرأ إلى رمادي اللون

and tan to gray with occasional foci of hemorrhage, cyst formation, and necrosis

- Clinical features:

- Large abdominal mass that may be unilateral or, when very large, may extend across the midline and down into the pelvis.
- Hematuria, pain in the abdomen after some traumatic incident.
- Intestinal obstruction and appearance of hypertension are other patterns of presentation.
- In a considerable number of these patients, pulmonary metastases are present at the time of primary diagnosis.
- Wilms tumors are characterized by recognizable attempts to recapitulate different stages of nephrogenesis.

- Triphasic histologic appearance of Wilms tumor :

1. The blastema: composed of sheets of small tightly packed blue cells with few distinctive features characterize.
2. Epithelial componentis usually in the form of abortive tubules or glomeruli.
3. Stromal cells are usually fibrocytic or myxoid in nature, although skeletal muscle differentiation is not uncommon. and cartilage, bone, and hematopoietic cells.

- 5% of tumors reveal anaplasia, defined as the presence of cells with large, hyperchromatic, pleomorphic nuclei and abnormal mitoses.
- The presence of anaplasia is the marker of unfavorable Histology in Wilms Tumor, correlates with the emergence of resistance to chemotherapy.

ويوجد في بعض الأحيان بؤر من النزف والتشكلات الكيسية والتخثر.

- اظهر السريرية:

- كتلة بطنية كبيرة قد تكون أحادية أو قد تمتد - عندما تكون كبيرة جداً - عبر الخط المتوسط باتجاه الأسفل إلى الحوض.
- بيلة دموية وآلم في البطن بعد بعض الحوادث الرضية.
- إن الانسداد المعوي ووجود ارتفاع ضغط هي أنماط أخرى للشكاية.
- توجد النقائل الرئوية عند عدد كبير من هؤلاء المرضى في وقت التشخيص البدئي للمورم.
- يتميز ورم ويلمز بمحاولته المحوطة لإعادة مراحل مختلفة من تكون الكلية.

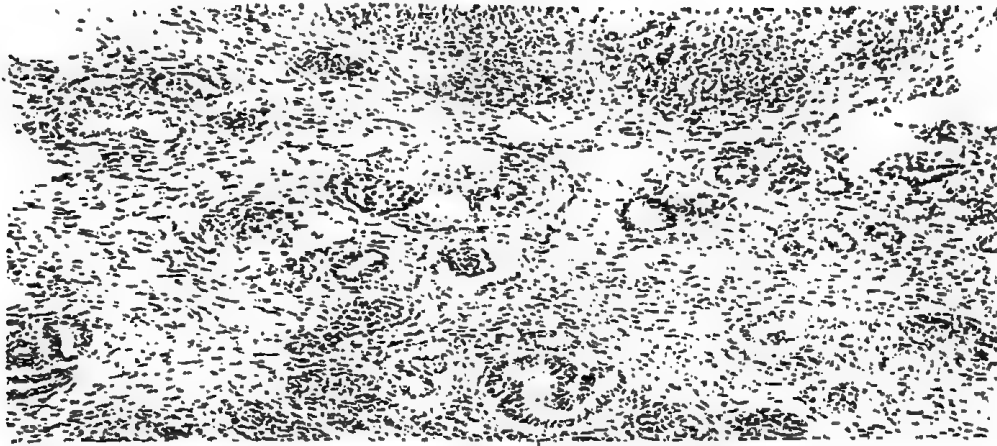
- اظهر النسيجية ثنائية الأطوار للمورم ويلمز:

1. المارمة^{*}: تتألف من صفائح من خلايا زرقاء صغيرة متكلسة بإحكام مع مظاهر مميزة قليلة.
2. مكونات ظهارية: تكون عادة على شكل نبيبات أو كبيبات قليلة النمو.
3. خلايا سدوية: تكون عادة ذات طبيعة خلوية ليفية أو مخاطية الشكل؛ كما أن التمايز إلى عضلات هيكلية أمر غير مستبعد، وإلى غضاريف وعظم وخلايا مكونة للدم.

- 5% من الأورام تظهر كشماً يعرف بوجود خلايا ذات أنوية مفرطة التصبغ كبيرة الحجم متعددة الأشكال، وانقسامات شاذة.

- إن وجود مظاهر الكشم دلالة على مرحلة نسيجية سيئة في ورم ويلمز وترتبط بوجود مقاومة للمعالجة الكيميائية.

* خلايا جذعية غير ناضجة.



- In advanced cases, local spread occurs in the perirenal soft tissues. From here, the tumor may involve the adrenal glands, bowel, liver, vertebrae, and paraspinal region; the latter may result in spinal cord compression.
- Invasion of the renal vein is common, but extension into the renal pelvis or ureter is a rare.
- Metastases in regional lymph nodes are found in 15% of the cases.
- The most common sites of distant metastases are lungs, liver, and CNS.
- **Prognosis:**
 - The overall cure rate for unilateral Wilms' tumor is 80-90%.
 - The prognostic connotations of various clinical and morphologic parameters:
 - ✓ **Age:** Patients < 2 years of age have significantly fewer metastases and a better 5-year survival rate than those over 2 years.
 - ✓ **Clinicopathologic staging:** is the most important prognostic determinant.
 - ✓ **Size:** Tumor mass, as measured by the weight of the excised specimen, is an important determinant of outcome, especially in stage I tumors.
 - ✓ **Anaplasia:** Wilms' tumors with anaplasia are referred to as having "unfavorable histology" in the sense of exhibiting a lesser response to

- **3 المراحل المتقدمة:** يحدث الانتشار الموضعي للورم في النسيج الرخوة حول الكلية. ولذلك فإن الورم قد يشمل الغدد الكظرية والأمعاء والكبد والفقرات والمنطقة المحيطة بالنخاع مؤدية إلى انضغاط النخاع الشوكي.
- إن غزو الوريد الكلوي شائع إلا أن امتداد الورم إلى حوض الكلية أو الحالب نادر.
- نجد نقائل إلى العقد اللمفية الناحية في 15% من الحالات.
- الأماكن الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة هي الرئة والكبد والجهاز العصبي المركزي.
- **الإنذار:**
 - معدل الشفاء التام للورم ويلز أحادي الجانب 80-90%.
 - الدلالة الإنذارية للعديد من المعالم الشكلية والسريرية:
 - ✓ العمر: المرضى بعمر أقل من سنتين يملكون نقائل أقل بشكل كبير ومعدل حياة لمدة 5 سنوات أفضل من المرضى فوق السنتين من العمر.
 - ✓ التصنيف السريري المرضي للمراحل: يعد المقياس الإنذاري الأكثر أهمية.
 - ✓ الحجم: كتلة الورم التي تقاس بوزن القطعة المستأصلة تعد مقياس هام للنتيجة خاصة في أورام المرحلة الأولى.
 - ✓ الكشم: يشار إلى ورم ويلمز الحاوي على الكشم على أنه ذو تصنيف نميحي سيئ وذلك لميله إلى إظهار استجابة أقل للمعالجة الكيميائية.

chemotherapy.

- ✓ **Extensive tubular differentiation:** This is said to be a good prognostic sign

- **Therapy:**

- The current choice of therapy depends on surgical and pathologic staging.
- All stage I tumors regardless of histology and stage II tumors with "favorable histology" (i.e., without anaplastic features) are treated with nephrectomy + chemotherapy without radiation therapy.
- Other chemotherapeutic agents and radiation therapy are added to tumors of higher staging.
- Bilateral Wilms' tumors are usually treated by biopsy followed by chemotherapy, with subsequent operation to resect the remaining tumor.

✓ التمايز الأنبوبي الشامل: يعتبر علامة إنذارية جيدة.

- **العلاج:**

- الخيار الراهن للعلاج يعتمد على المرحلة المرضية والجراحية.
- كل أورام المرحلة الأولى - بغض النظر عن تصنيفها النسيجي - وأورام المرحلة الثانية مع تصنيف نسيجي جيد (بدون مظاهر كشم) تعالج باستئصال الكلية مع معالجة كيميائية وبدون معالجة إشعاعية.
- تضاف عوامل علاجية كيميائية أخرى ومعالجة إشعاعية للأورام ذات المراحل المتقدمة.
- أورام ويلمز ثنائية الجانب تعالج عادة بأخذ خزعة وتببع بمعالجة كيميائية مع عملية جراحية لاحقة لاستئصال الورم المتبقي.

قدّمتموها لكم:

جود حلو

المخاضتان الرابعة والأخيرة:

Tumors of the Urinary Bladder and Collecting System

(Renal Calyces, Renal Pelvis, Ureter, and Urethra)

- The entire urinary collecting system from renal pelvis to urethra is lined with transitional epithelium, so its epithelial tumors assume similar morphologic patterns.
- Tumors in the collecting system above the bladder are relatively uncommon; those in the bladder, however, are an even more frequent cause of death than are kidney tumors.
- In the individual case, a small lesion in the ureter, for example, may cause urinary outflow obstruction and have greater clinical significance than a much larger mass in the capacious bladder.

- Classification :

Several classification systems of bladder transitional cell carcinoma have been proposed over the years. Its main features are:

1. The division of the neoplastic lesions into: Non-papillary (flat) and papillary.
2. The separate evaluation of the papillary neoplasms for grade (based on architecture and cytology).
3. Evaluation of invasiveness (divided into lamina propria and muscularis propria levels).

- Morphology:

- The gross patterns of urothelial tumors vary from purely papillary to nodular or flat.
- Papillary lesions appear as red, elevated excrescences varying in size from less than 1 cm to large masses up to 5 cm in diameter.
- Multicentric origins may produce separate tumors.
- The histologic changes encompass a spectrum

أورام المثانة البولية والجهاز الجامع

(الكؤوس الكلوية، الحويضة الكلوية، الحالب، الإحليل)

- يبطن كامل الجهاز الجامع البولي من الحويضة الكلوية إلى الإحليل بظهارة انتقالية لذلك تأخذ أورامها الظهارية نماذج شكلية متشابهة.
- إن أورام الجهاز الجامع فوق مستوى المثانة غير شائعة نسبياً؛ أما أورام المثانة فهي مسبب للموت أكثر شيوعاً من أورام الكلية.
- في الحالة الفردية قد تسبب آفة صغيرة في الحالب على سبيل المثال انسداد التدفق البولي، وتبدي أهمية سريرية أكثر من كتلة بحجم أكبر بكثير في جوف المثانة.

- التصنيف:

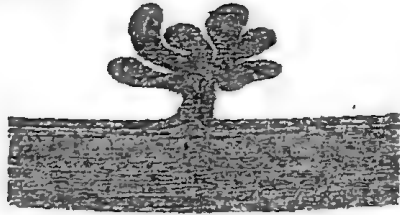
تم اعتماد العديد من أنظمة التصنيف لسرطانة الخلية الانتقالية في المثانة على مدى السنين. معالمها الأساسية:

1. تقسيم الآفات الورمية إلى : غير حليمية (مسطحة) وحليمية.
2. التقييم المنفصل للأورام الحليمية بالدرجات (اعتماداً على البنية و علم الخلايا).
3. تقييم الغزو (يقسم إلى مستويات الصفيحة المخصوصة والعضلية).

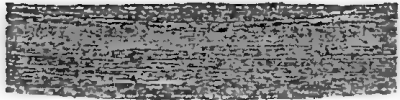
- المظاهر الشكلية:

- تتراوح النماذج العيانية لأورام الظهارة البولية من حليمية صرفة إلى عقيدية أو مسطحة.
- تظهر الآفات الحليمية ككتوات مرتفعة حمراء مختلفة في أحجامها من أقل من 1 سم إلى كتل كبيرة تصل أقطارها إلى 5 سم.
- قد تسبب المصادر عديدة المراكز أورام منفصلة.
- تشمل التغيرات النسيجية طيف من الحليموم الحميد إلى

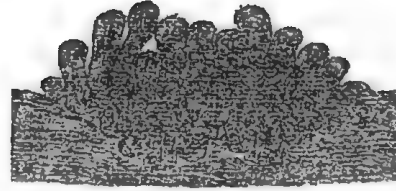
from benign papilloma to highly aggressive anaplastic cancers.



Papilloma-papillary carcinoma



Flat noninvasive carcinoma (CIS)



Invasive papillary carcinoma



Flat invasive carcinoma

السرطانات الكشمية عالية العدوانية.

WHO/ISUP classification:

1. Non-invasive urothelial neoplasias:

o Papillary Urothelial Lesions:

✓ Urothelial papilloma:

- Inverted urothelial papilloma
- Exophytic urothelial papilloma

✓ Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP).

- ✓ Papillary urothelial carcinoma, low grade.
- ✓ Papillary urothelial carcinoma, high grade.

o Flat Urothelial Lesions:

✓ Urothelial carcinoma in situ.

2. Invasive urothelial neoplasias.

General and clinical features:

- Transitional cell carcinoma (also known as urothelial carcinoma, a synonym which is currently favored) comprises approximately 90% of all primary tumors of the bladder.
- Most patients over the age of 50 years.
- But they can also occur in younger adults and children. The latter tend to be low-grade, indolent neoplasms.

- تصنيف منظمة الصحة العالمية والاتحاد الدولي للأمراض الجهاز البولي،

1. الأورام الظهارية البولية غير الغازية:

o الآفات الظهارية البولية الحليمية:

✓ الحليموم الظهاري البولي:

▪ الحليموم الظهاري البولي المقلوب.

▪ الحليموم الظهاري البولي خارجي التثبيت.

✓ الأورام الظهارية البولية الحليمية ذات احتمال الخباثة المنخفض.

✓ سرطانات الظهارة البولية الحليمية منخفضة الدرجة.

✓ سرطانات الظهارة البولية الحليمية عالية الدرجة.

o الآفات الظهارية البولية المسطحة:

✓ سرطانات الظهارة البولية اللابدة.

2. الأورام الظهارية البولية الغازية.

- أظواهر السريرية والعامة:

- تشكل سرطانات الخلية الانتقالية (تعرف أيضاً بسرطانات الظهارة البولية كمرادف مفضل حالياً) 90% تقريباً من كل الأورام البدئية للمثانة.
- معظم المرضى فوق الـ 50 من العمر.
- قد تحدث عند البالغين الأصغر سناً والأطفال؛ حيث تميل عندهم لتكون أورام غير مؤلمة بدرجة منخفضة.

- Men are affected more often than women (2-3:1 M:F ratio), and whites more often than blacks .
- **Clinical Features:**
 - Gross or microscopic hematuria (most common form of presentation).
 - Urinary tract infection.
 - Dysuria is more often seen with high-grade tumors, perhaps because of involvement of the bladder wall.
- **Risk factors:**
 - * **Tobacco smoking:**
 - Is the major established risk factor of bladder cancer.
 - The risk of bladder cancer attributed to tobacco smoking is 66% for men and 30% for women .
 - The relative risk of bladder cancer in smokers is 2-6 fold that of non-smokers.
 - * **Occupational exposure:**
 - Causes up to 25% of all bladder tumors.
 - High rates among men employed in the aniline dye industry.
 - Subsequent research among dyestuffs workers identified the aromatic amines benzidine and 2-naphthylamine, as bladder carcinogens.
 - * **Chronic infections:**
 - Chronic cystitis caused by Schistosoma haematobium is an established cause of bladder cancer.
 - The resultant bladder tumors are usually squamous cells carcinomas.
 - * **Medicinal drugs:**
 - Phenacetin : chronic abuse of analgesics containing phenacetin greatly enhance the risk of developing urothelial cancer of the renal pelvis, ureter and bladder.

- يصاب الرجال أكثر من النساء بنسبة 3-2 : 1 والعرق الأبيض أكثر من الأسود.
- **المظاهر السريرية:**
 - بيلة دموية عيانية أو مجهريّة (الشكل الأكثر شيوعاً للشكاية).
 - إنتان السبيل البولي.
 - عسر التبول: ويشاهد أكثر في الأورام ذات الدرجات العالية ربما بسبب إصابة جدار المثانة.
- **عوامل الخطر:**
 - * **التبغ:**
 - عامل الخطر الرئيسي المؤكد لسرطانات المثانة.
 - خطر الإصابة بسرطان المثانة المنسوب لتدخين التبغ 66% للرجال و 30% للنساء.
 - الخطر النسبي للإصابة بسرطان المثانة عند المدخنين 2-6 أضعاف الخطر النسبي عند غير المدخنين.
 - * **التعرض المهني:**
 - يسبب 25% من كل أورام المثانة.
 - معدلات مرتفعة عند الرجال العاملين في صناعة الأصبغة الأنيلينية.
 - أكدت دراسات لاحقة عند العاملين بالأصبغة أن الأمينات العطرية: بنزيدين و 2- نفتيل أمين مسرطنة للمثانة.
 - * **الانتانات المزمنة:**
 - التهاب المثانة المزمن بالمتشقات الدموية سبب مؤكد لسرطان المثانة.
 - أورام المثانة الناتجة هي سرطانات شائكة الخلايا عادة.
 - * **الأدوية الطبية:**
 - فيناميتين: الاستخدام المفرط المزمن للمسكنات الحاوية على الفيناميتين تزيد بشكل كبير خطر تطور سرطانة الظهارة البولية في حويضة الكلية والحالب والمثانة.

- The relative risk has been estimated in the range of 2.4 to more than 6.
- Cyclophosphamide has been reported to be associated with an increased risk of squamous cell carcinomas and sarcomas, especially leiomyosarcomas.
- Arsenic: Several studies showed that use of drinking water containing chlorination by products or contaminated by arsenic may increase risk of bladder cancer.

Papillary Urothelial Lesions

☒ Inverted urothelial papilloma:

- Clinical:

- Rare benign urothelial neoplasm.
- < 1% of urothelial tumors.
- Occurs in elderly patients (60-70 years), with male predominance (M : F = 6 : 1).
- It is usually solitary.
- Presents with hematuria and irritative symptoms.
- Usually located in the region of the trigone.
- Cystoscopy reveals a polypoid and usually pedunculated lesion of smooth contours.

- Microscopically:

- Invagination of anastomosing cords, columns, and trabeculae extend down into the lamina propria.
- Papillae are absent, and connective tissue is very scanty.
- Peripheral palisading of basaloid cells tumor cells.
- No recurrence after complete excision.
- No predisposes to the development of carcinoma.

◀ تم تقدير الخطر النسبي بمجال 2.4 إلى أكثر من 6.

◀ تبين أن سيكلوفوسفاميد مرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطانات الخلية الشائكة والأغران خاصةً القرن العضلي الأملس.

◀ الزرنيخ: بينت دراسات عديدة أن شرب الماء الخاضع للكلورة أو المغلتر أو الملوث بالزرنيخ قد يزيد خطر الإصابة بسرطان المثانة.

النفات الظهارية البولية الحليمية

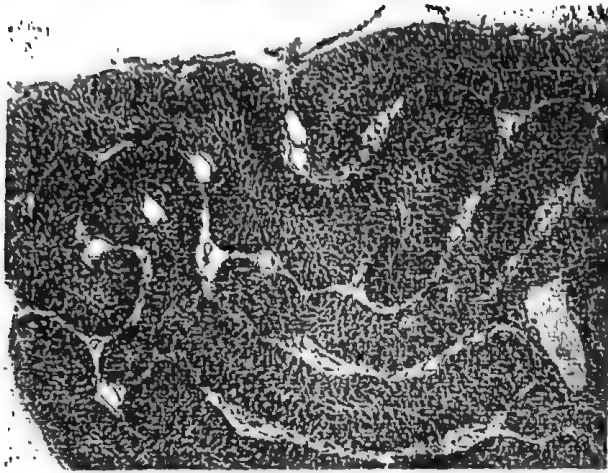
☒ الحليموم الظهاري البولي المقلوب:

- سريريا:

- ورم ظهاري بولي حميد نادر.
- أقل من 1% من الأورام الظهارية البولية.
- يصيب المرضى الكبار بالسن (60-70 سنة) مع رجحان لإصابة الذكور بنسبة (1:6).
- تكون عادةً وحيدة.
- تتظاهر ببيلة دموية وأعراض تهيجية.
- تتوضع عادةً في منطقة المثلث.
- يظهر تنظير المثانة بوليباً واقفة معتقة عادةً ذات حدود ملساء.

- مجهرياً:

- انغلافات للحبال التفاغرية والأعمدة والترابيق تمتد للأسفل حتى الصفيحة المخصصة.
- الحليمات غائبة؛ والنسيج الضام ضئيل جداً.
- توضع محيطي بشكل سياج البستان للخلايا شبه القاعدية الورمية.
- لا يوجد نكس بعد الاستئصال التام.
- لا يوجد تأهب للتطور إلى سرطانة.



The proliferation has a festoon-like quality and is located below a flat epithelium.

التكاثر يأخذ شكل تطايرف (حبل من زهور أو أشرطة أو أعلام متدلي بين نقطتين على سبيل الزينة) ويتوضع أسفل ظهارة مسطحة.

☒ Exophytic Urothelial papilloma:

- $<1\%$ of bladder tumors, and are usually seen in younger patients.
- May present with painless hematuria.
- Cystoscopy: Exophytic solitary papillary small lesion (<2 cm). The individual finger-like papillae have a central core of loose fibrovascular tissue covered by epithelium that is histologically identical to normal urothelium (<7 cell layers).
- Recurrences and progression rarely occur, yet patients still need long-term follow-up.

☒ Papillary Urothelial Neoplasms of Low Malignant Potential (PUNLMPs):

- TCC/ G1* (WHO) 1974 classification.
- Share many histologic features with papilloma, the only differences being:
 - Either thicker urothelium (>7 cell layers).
 - Or diffuse nuclear enlargement in PUNLMPs.
- Lacks mitotic figures, or prominent nucleoli.
- Cystoscopy: single or multiple exophytic papillary masses tend to be larger than papillomas.

☒ الحليموم الظهاري البولي خارجي التثبيت:

- أقل من 1٪ من أورام المثانة، يشاهد عادةً عند المرضى الأصغر سناً.
- قد تتظاهر ببيلة دموية غير مؤلمة.
- تنظير المثانة: آفة صغيرة حليمية وحيدة خارجية التثبيت (أقل من 2 سم)، الحليمات إصبعية الشكل الفردية لها محور مركزي من نسيج ليفي وعائي يغطي بظهارة تكون مطابقة نسيجياً للظهارة الطبيعية (أقل من 7 طبقات).
- من النادر أن يحدث النكس والترقي، ومع ذلك يحتاج المرضى لمتابعة مديدة.

☒ الأورام الظهارية البولية الحليمية ذات احتمال الخباثة المنخفض:

- سرطانة الخلية الانتقالية من الدرجة الأولى* (تصنيف منظمة الصحة العالمية 1974).
- تتشارك مع الحليموم بالعديد من المظاهر النسيجية والاختلاف الوحيد هو:
 - إما ظهارة بولية أسمك (أكثر من 7 طبقات).
 - أو ضخامة نووية منتشرة في الأورام الظهارية البولية الحليمية ذات احتمال الخباثة المنخفض.
- تفتقر للأشكال الانقسامية أو نويات واضحة.
- تنظير المثانة: كتل حليمية خارجية التثبيت مفردة أو متعددة تميل لأن تكون أكبر من الأورام الحليمية.

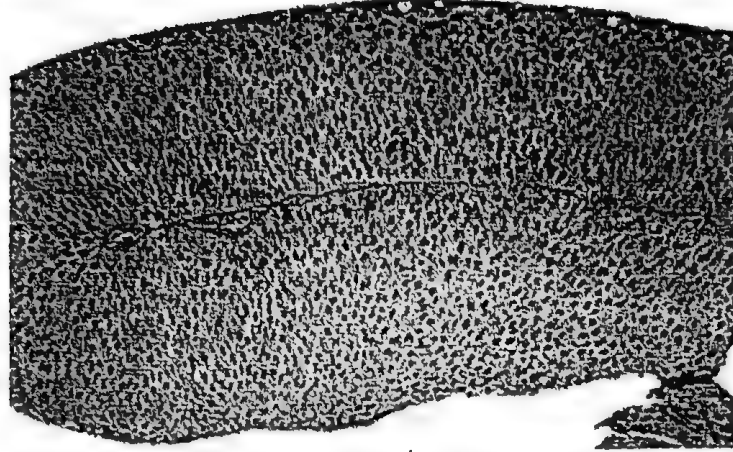
Transitional Cell Carcinoma/ Grade1.*

- **Prognosis:**

- ✓ May recur with the same morphology or new papillary urothelial carcinoma.
- ✓ Low risk for invasion and metastasis.

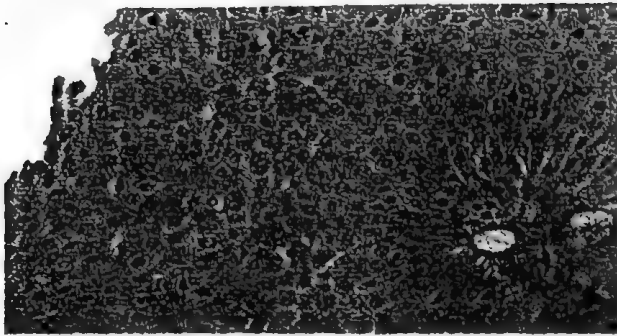
- **الإنذار:**

- ✓ قد ينكس بنفس المظاهر الشكلية أو بسرطانة ظهارية بولية حليمية جديدة.
- ✓ خطورة الغزو وإعطاء النقائل منخفضة.



☒ Low-grade papillary urothelial carcinomas:

- TCC/ G2.*
- Characterized by some degree of architectural irregularity and discohesion.
- Disorderly maturation with variable loss of superficial cells.
- Increased nuclear atypia and mitotic figures predominantly toward the base.
- Loss of cytoplasmic homogeneity and clearing.
- **Prognosis:**
 - High risk of tumor recurrence.
 - Low risk of stage progression and metastasis.



☒ السرطانات الظهارية البولية الحليمية منخفضة الدرجة:

- سرطانة الخلية الانتقالية من الدرجة الثانية.*
- تتميز بدرجة من عدم انتظام بنوي وفقدان الترابط.
- التضجج الشاذ مع فقدان مختلف للخلايا السطحية.
- زيادة اللانمطية النووية والأشكال الانقسامية خاصة باتجاه القاعدة.
- فقدان التجانس والشفافية الهيولية.
- **الإنذار:**
 - خطر عالي لنكس الورم.
 - خطر منخفض لتلقي مرحلة الورم وإعطاء نقائل.

mitotic figures (arrows).

Transitional Cell Carcinoma/ Grade 2. *

☒ High-grade papillary urothelial cancers:

- TCC/ G3.
- Loss of normal architectural arrangement of cells.
- Tumor cells may be dyscohesive with large hyperchromatic nuclei and loss of polarity.
- Mitotic figures, including atypical ones, are frequent.

- Prognosis:

- High tumor recurrence rate.
- Have a much higher incidence of invasion into the muscular layer.
- High risk of stage progression and metastasis.

- In most analyses:

- < 10% of low-grade cancers invades, but as many as 80% of high-grade urothelial carcinomas are invasive.
- Aggressive tumors may extend not only into the bladder wall, but, in more advanced stages, invade the adjacent prostate, seminal vesicles, ureters, and retroperitoneum.
- Some tumors produce fistulous communications to the vagina or rectum.
- About 40% of these deeply invasive tumors metastasize to regional lymph nodes.
- Hematogenous dissemination, principally to the liver, lungs, and bone marrow, may result

Flat Urothelial Lesions

☒ Carcinoma in situ (CIS) or flat urothelial carcinoma :

- Is defined by the presence of cytologically malignant cells within a flat urothelium.
- Usually associated with concurrent or prior history of urothelial carcinoma, especially common in

☒ سرطانة الظهارية البولية الحليمية عالية الدرجة:

- سرطانة الخلية الانتقالية من الدرجة الثالثة.
- فقدان الترتيب الهندسي الطبيعي للخلايا.
- قد تكون الخلايا الورمية غير مترابطة ولها أنوية كبيرة مفرطة التصبغ وفقدان القطبية.
- الأشكال الانقسامية بما فيها اللا نمطية شائعة.

- الإنذار:

- نسبة عالية لنكس الورم.
- نسبة غزو الطبقة العضلية أكبر بكثير.
- خطر عالي لترقي مرحلة الورم وإعطاء النقائل.

- في معظم النماذج:

- أقل من 10% من السرطانات منخفضة الدرجة تغزو إلا أن 80% من سرطانات الظهارية البولية عالية الدرجة غازية.

- قد تمتد الأورام العدوانية ليس فقط إلى جدار المثانة وإنما تغزو في المراحل الأكثر تقدماً البروستات المجاورة والحويصلين المنويين والحالبين والحيز خلف الصفاق.

- تشكل بعض الأورام اتصالات ناسورية إلى المهبل أو المستقيم.

- حوالي 40% من هذه الأورام الغازية بعمق تعطي نقائل إلى العقد اللمفية الناحية.

- قد ينجم انتشار دموي خاصة إلى الكبد والرئتين ونقي العظم.

النفات الظهارية البولية المسطحة

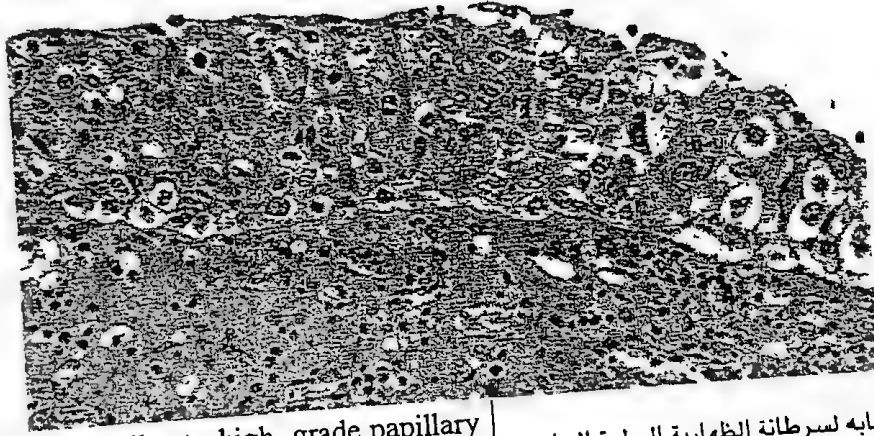
☒ السرطانة اللابدة أو سرطانة الظهارية البولية

المسطحة:

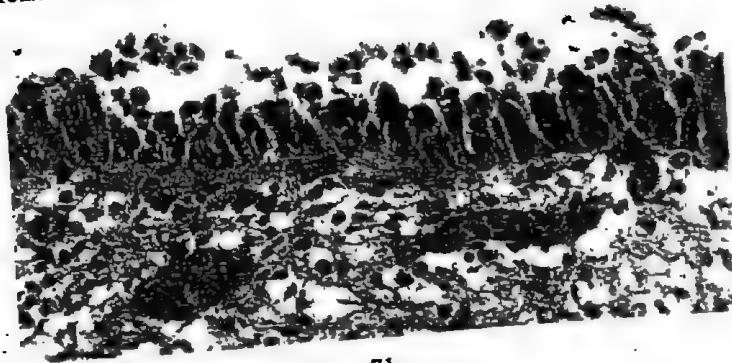
- تعرف بوجود خلايا خبيثة من الناحية الخلوية ضمن ظهارة بولية مسطحة.
- ترافق عادة بقصة متزامنة أو سابقة من سرطانة ظهارية بولية، شائعة خاصة في الآفات عالية الدرجة.

high-grade lesions

- **Cystoscopy:** area of mucosal reddening, granularity, or thickening without producing an evident intraluminal mass.
- It is commonly multifocal and may involve most of the bladder surface and extend into the ureters and urethra.
- If untreated, 50% - 75% of CIS cases progress to muscle-invasive cancer.
- CIS may range from full-thickness cytologic atypia to scattered malignant cells in an otherwise normal urothelium, the latter termed pagetoid spread.



- A common feature similar to high-grade papillary urothelial carcinoma is the lack of cohesiveness, which leads to the shedding of malignant cells into the urine.
- When shedding is widespread, it may result in a denuded urothelium with only a few CIS cells clinging to the basement membrane.



- **لنظير المثانة:** مناطق من احمرار المخاطية أو التعجب أو السماكة دون أن تشكل كتلة واضحة داخل اللعنة.
- من الشائع أن تكون متعددة البؤر وقد تشمل معظم سطح المثانة وتمتد إلى الحالبين والإحليل.
- إذا لم تعالج فإن 50-75% من حالات السرطانة اللايدة تترقى إلى سرطانة غازية للعضلات.
- قد تتراوح السرطانة اللايدة من اللانمطية الخلوية في كامل السماكة إلى خلايا خبيثة مبعثرة ومنتشرة في ظهارية طبيعية نوعاً ما (انتشار باجيت).

- هناك مظهر شائع مشابه لسرطانة الظهارية البولية الحليمية عالية الدرجة وهو نقص ترابط الخلايا الذي يؤدي إلى تساقط الخلايا الخبيثة في البول.
- عندما يكون التساقط واسعاً قد يؤدي إلى ظهارية مَعْرَاة مع القليل فقط من خلايا السرطانة اللايدة الملتصقة بالغشاء القاعدي.

Invasive urothelial cancer**- Clinical:**

- Usually high-grade malignant urothelial neoplasm, stage T1-T4.
- Risk factors and cytogenetic abnormalities similar to those of papillary carcinoma.

- Macroscopic:

Appears as a nodular or ulcerative mucosal lesion with infiltration of the tumor down toward the muscularis.

- Grading:

Most invasive carcinomas are high grade.

- Microscopic:

- Islands and trabeculae of tumor cells infiltrating into the lamina propria and muscularis propria.
- Large round cells with hyperchromatic, pleomorphic irregular nuclei.
- Mitotic figures are numerous.
- The most important element in pathologic evaluation of urothelial cancer is the presence and extent of invasion.

- Depth of Invasion (AJCC/UICC):*

- T: Primary tumor.
- TX: Primary tumor cannot be assessed.
- TO: No evidence of primary tumor.
- Ta: Noninvasive, papillary.
- Tis: Carcinoma in situ : noninvasive, "flat tumor".
- T1: Tumor invades Lamina propria.
- T2: Tumor invades muscle:
- ✓ pT2a: Tumor invades superficial muscle (inner half).
- ✓ pT2b: Tumor invades deep muscle (outer half).
- T3: Tumor invades perivesical tissue:

سرطانة الظهارية البولية الغازية**- سريريا:**

- تكون عادة أورام ظهارية بولية خبيثة عالية الدرجة، مرحلة T4 - T1.
- عوامل الخطر والشذوذات الخلوية الوراثية شبيهة بتلك الموجودة في السرطانات الحليمية.

- عيانيا:

تظهر كآفة مخاطية عقيدية أو تقرحية مع ارتشاح الورم إلى الأسفل باتجاه الطبقة العضلية.

- درجة الورم:

تكون معظم السرطانات الغازية عالية الدرجة.

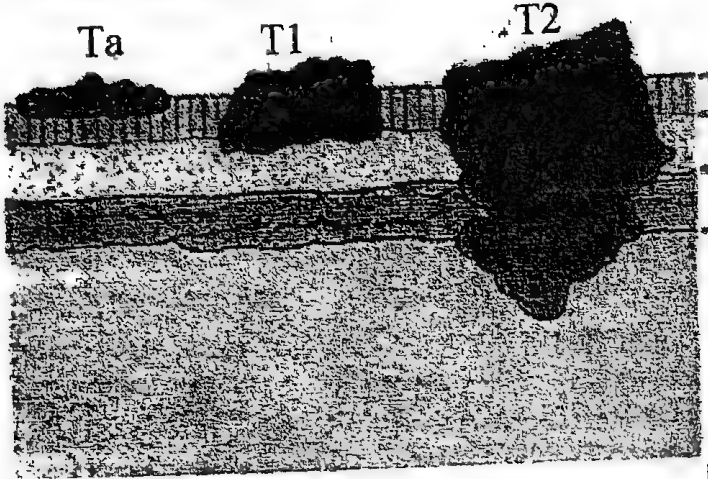
- مجهريا:

- جزر وترابيق من الخلايا الورمية المرتشحة إلى الصفيحة المخصوصة والعضلية.
- خلايا كبيرة مدورة ذات أنوية غير منتظمة مفرطة التصبغ متمتدة الأشكال.
- تعدد الأشكال الانقسامية.
- العنصر الأكثر أهمية في التقييم المرضي لسرطانة الظهارية البولية هو وجود وامتداد الغزو.

- عمق الغزو:

- T: الورم البدئي.
- TX: لا يمكن تقييم الورم البدئي.
- TO: لا دليل على وجود ورم بدئي.
- Ta: غير غازي، حليمي.
- Tis: سرطانة لابتدة: ورم غير غازي، مسطح.
- T1: يغزو الورم الصفيحة المخصوصة.
- T2: يغزو الورم العضلات:
- ✓ pT2a: يغزو الورم العضلات السطحية (النصف الداخلي).
- ✓ pT2b: يغزو الورم العضلات العميقة (النصف الخارجي).
- T3: الورم يغزو النسيج حول المثانة:

- ✓ pT3a: Microscopic extra-vesicle invasion.
- ✓ pT3b: Grossly apparent extra-vesicle invasion.
- T4: Tumor invades any of the following : prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall.



- Bladder Biopsy:

1. Grade.
2. Configuration (papillary or solid).
3. Depth of penetration.
4. Presence of muscle.*
5. Lymphatic invasion.
6. Blood vessel invasion.
7. Changes in adjacent mucosa if present.

- **Prognosis:** is related to many parameters:

1. Stage:
 - The most important prognostic determinant, The sharp decrease in survival associated with invasion of the muscle wall is possibly a result of the access that the tumor thus gains into the rich vascular network present at this level.
 - The importance of this feature makes it imperative for the pathologist to state whether there is muscle in a biopsy specimen and, if so, whether it is invaded by tumor.

pT3a: غزو مجهري خارج المثانة. ✓

pT3b: غزو خارج المثانة واضح عياناً. ✓

• T4: الورم يغزو أيّاً مما يلي: البروستات، الرحم، المهبل، جدار الحوض، جدار البطن.

تحديد الورم البدني

Definition of primary tumor (T):

1. Epithelium
2. subepithelial connective tissue
3. urethral muscle
4. urogenital diaphragm

- خزعة المثانة:

1. الدرجة.
2. الشكل (حليمي أو صلب).
3. عمق الاختراق.
4. وجود العضلات.*
5. الغزو اللمفاوي.
6. غزو الأوعية الدموية.
7. التغيرات في المخاطية المجاورة إن وجدت.

- الإنذار: يتعلق بعدة معايير:

1. المرحلة:

◀ المحدد الإنذاري الأكثر أهمية، فالانخفاض الحاد في البقاء المرتبط بغزو جدار العضلات قد يكون نتيجة للمرحلة التي يصل الورم فيها إلى الشبكة الوعائية الغزيرة الموجودة في هذا المستوى.

◀ إن أهمية هذا المظهر تجعله ضروري لأخصائي التشريح المرضي ليقرر فيما إذا كان هناك عضلات في عينة الخزعة وفي حال وجودها يقرر فيما إذا كان الورم غازياً لها.

* مصابة أم غير مصابة.

2. Microscopic grade

This is related to the stage, in the sense that most grade I and II tumors are superficial, whereas many grade III and IV tumors are deeply invasive

3. Patient's age

The few tumors presenting during the first two decades of life are usually well differentiated and noninvasive and are therefore associated with an excellent prognosis.

4. Location:

Tumors of the bladder neck are associated with a poorer prognosis. Tumors of the bladder dome tend to present as higher-grade lesions, whereas tumors of the ureteric orifices and lateral walls tend to be of lower grade.

5. Abnormalities in the remaining bladder mucosa:

The presence of smaller, independent tumors (CIS or dysplastic changes) away from the main tumor mass is related to a high recurrence rate.

- The treatment for bladder cancer:

➤ Depends on the grade, stage, and whether the lesion is flat or papillary.

➤ Grades I and II tumors without muscle invasion usually are treated initially with transurethral resection (TUR); this is sometimes supplemented with intravesical chemotherapy or radiation therapy, especially in cases of multiple or recurrent tumors.

Patients are closely followed with periodic cystoscopies and urine cytologies for the rest of their lives to detect recurrence.

➤ Grades III and IV tumors, tumors with muscle invasion irrespective of grade, and tumors resistant to conservative therapy are generally best treated by radical cystectomy, with or without preoperative radiation therapy or chemotherapy.

2. الدرجة المجهرية:

تكون مرتبطة بالمرحلة، بمعنى أن معظم الأورام من الدرجة الأولى والثانية سطحية بينما تكون العديد من الأورام في الدرجة الثالثة والرابعة غازية بعمق

3. عمر المريض:

الأورام القليلة التي تحدث خلال أول عقدين من الحياة تكون عادةً جيدة التمايز وغير غازية ولذلك تترافق بإنذار ممتاز.

4. الموقع:

تترافق أورام عنق المثانة بإنذار أسوأ؛ أما أورام قبة المثانة تميل لتكون آفات بدرجات أعلى من الخباثة، بينما تكون أورام الفوهات الحالبية والجدر الجانبية بدرجات أقل.

5. الشذوذات في مخاطية المثانة المتبقية:

وجود أورام مستقلة أصغر حجماً (سرطانة لابتدة أو تغيرات ثنائية) بعيدة عن كتلة الورم الأساسية تكون مرتبطة بمعدل نكس عالي.

- علاج سرطان المثانة:

➤ يعتمد على الدرجة والمرحلة وفيما إذا كانت الآفة مسطحة أم حليمية.

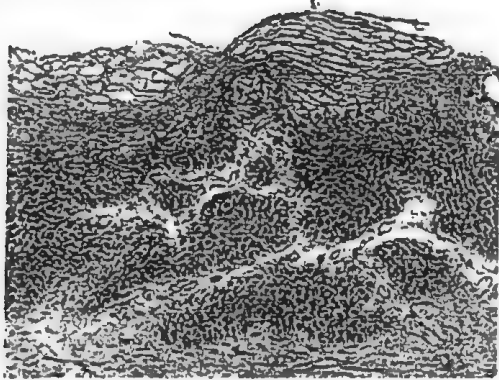
➤ أورام الدرجة الأولى والثانية بدون غزو للمضلات تعالج عادةً بالاستئصال عبر الإحليل أولاً، يضاف إليها أحياناً معالجة كيميائية داخل المثانة أو معالجة شعاعية خاصة في حالات الأورام الناكسة أو المتعددة.

يتابع المرضى عن كثب بتنظير المثانة الدوري وفحص الخلايا في البول لبقية حياتهم لكشف النكس.

➤ الأورام من الدرجة الثالثة أو الرابعة: الأورام الغازية للمضلات بغض النظر عن درجتها والأورام المقاومة للعلاج المحفوظ أفضل ما تعالج عادةً باستئصال المثانة الجذري مع أو بدون معالجة شعاعية أو كيميائية قبل العمل الجراحي.

☒ Squamous cell carcinomas:

- 5% of all malignant bladder tumors.
- Associated with infection by Schistosoma haematobium, consequently, represents >70% of bladder carcinomas in endemic countries.
- **Other risk factors include:**
 - Chronic cystitis with marked squamous metaplasia.
 - Exstrophy, defunctionalized bladder, lithiasis, chronic indwelling catheters, and prolonged medication with cyclophosphamide.
- Focal squamous cell changes are common in high-grade urothelial carcinoma.
- **Grossly**, these tumors are usually large, ulcerated, and necrotic.
- **Microscopically**, most are poorly differentiated and have nearly always invaded the muscle at the time of diagnosis.



Invasive Squamous cell carcinoma with Calcified
Schistosoma haematobium eggs

سرطانة الخلية الشائكة الغازية مع بيوض متكلسة للبلهارسيا الدموية.

☒ سرطانة الخلية الشائكة:

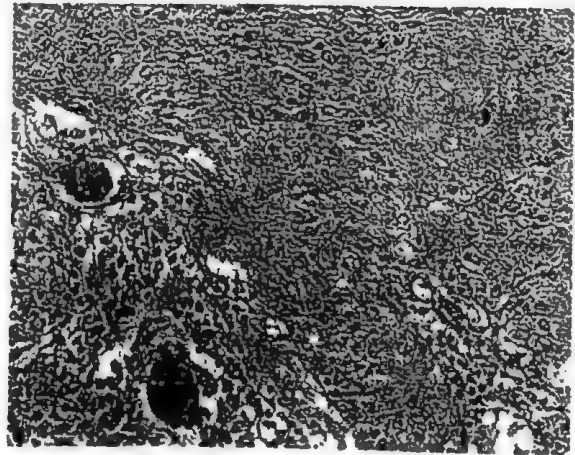
- 5% من كل أورام المثانة الخبيثة.
- ترافق بالإنتان بالمتشقات الدموية وبالتالي تشكل أكثر من 70% من سرطانات المثانة في البلدان المستوطنة.
- تشمل عوامل الخطر الأخرى:
 - التهاب المثانة المزمن مع حؤول شائك واضح.
 - المثانة المنقبلة غير وظيفية والتحصي والقنطار المستقر المزمن والملاج طويل الأمد بالسيكلوفوسفاميد.
- التغيرات الخلوية الشائكة البؤرية شائعة في سرطانات الظهارية البولية عالية الدرجة.
- عيانياً: تكون هذه الأورام كبيرة عادةً ومتقرحة ومتنخرة.
- مجهرياً: معظمها قليلة التمايز وتكون قد غزت العضلات في وقت التشخيص دائماً تقريباً.

Squamous metaplasia:

This is commonly seen in biopsy material from the trigone in women. Notice the glycogencontaining squamous cells

حؤول شائك:

يشاهد عادة في خزعة من مثلث المثانة عند النساء .
لاحظ الخلايا الشائكة الحاوية على الفليكوجين.



- Prognosis:

- Very poor regardless of the degree of differentiation.

The 5-year survival rate was 37% for patients with submucosal or muscular invasion and 13%* for those with perivesical invasion.

☒ Adenocarcinoma:

- Uncommon malignant glandular neoplasm, 1-2% of bladder cancer.
- M : F = 2:1, elderly patients (mean age = 58 years).
- Most develop from sequential changes in the surface transitional epithelium initiated by chronic inflammation from Brunn's islands, to cystitis glandularis and cystica intestinal metaplasia, and finally, to adenocarcinoma, which is usually mucin secreting.
- The tumors arising on this basis are usually located in the trigone area
- Other arise in bladders with exstrophy, in diverticula or at the dome of the bladder from Urachal remnants.*
- **Presenting symptoms** similar to other bladder carcinomas (hematuria and irritative symptoms) but also demonstrates mucosuria in up to 25% of cases.

- Prognosis:

- * Advanced cancer stage at presentation.
- * No prognostic difference between urachal and non-urachal adenocarcinoma.

☒ Non-urachal adenocarcinoma:

- **Location:** bladder trigone and lateral wall.

- الإنذار:

- منخفض جداً بغض النظر عن درجة التمايز.

معدل البقاء لـ 5 سنوات 37% عند المرضى الذين لديهم غزو لتحت المخاطية أو العضلية و 13%* عند المرضى الذين لديهم غزو حول المثانة.

☒ السرطانة الغدية:

- أورام غدية خبيثة غير شائعة؛ 1-2% من سرطانات المثانة.
- يصيب المرض الذكور أكثر من الإناث (بنسبة الضعف)؛ والكبار بالسن (العمر الوسطي 58 سنة).
- يتطور معظمها من تغيرات متتالية في الظهارة الانتقالية السطحية تبدأ بالتهاب مزمن من جزر برون، إلى التهاب مثانة غدي وحوول معوي كيسي وأخيراً إلى سرطانة غدية التي تكون عادةً مفرزة للمخاط.
- الأورام التي تتشكل وفق هذه القاعدة تتوضع عادةً في منطقة المثلث.
- وتشأ الأورام الأخرى في المثانة مع انقلابها للخارج في الرتوج أو في قبة المثانة من البقايا المريطائية.*
- **الأعراض** التي يراجع بها المريض مشابهة لتلك في سرطانات المثانة الأخرى (بيلة دموية وأعراض تهيجية) إلا أنها تتظاهر أيضاً ببيلة مخاطية في 25% من الحالات.

- الإنذار:

- * مرحلة متقدمة للسرطان وقت الشكاية.
- * لا يوجد تغير إنذاري بين السرطانة الغدية المريطائية وغير المريطائية.

☒ السرطانة الغدية غير المريطائية:

- **الموقع:** مثلث المثانة والجدر الجانبية.

* الرقم غير مهم، المهم معرفة أن البقاء أقل كلما غزا الورم وامتد.
* بقايا القناة اللغائفية الجنينية وتكون متصلة بقبة المثانة.

- Usually occurs in elderly patients; M : F = 2.
- **Grossly**, exophytic papillary growth or infiltrative fungating mass.
- ✶ **Urachal adenocarcinoma:**
 - **Located** in the dome and anterior wall.
 - Usually occurs in younger patients (M > F).
 - Predominantly involving the muscularis propria rather than lamina propria.
 - **Grossly**, intact overlying normal mucosa or ulcerated urothelium with sharp demarcation from the underlying tumor.
 - Absence of intestinal metaplasia, cystitis cystica, or cystitis glandularis in dome.
 - Urachal remnant connected with cancer.
 - **Macroscopic:**
 - Bulging intramural infiltrative or polypoid masses.
 - **Macroscopic Variants :**
 - ✓ Mucinous (colloid) adenocarcinoma; More commonly seen in tumors of urachal origin.
 - ✓ Signet ring cell carcinoma: Worst prognosis.
 - ✓ Papillary adenocarcinoma.

- تحدث عادةً عند الكبار بالسن والذكور أكثر من الإناث بنسبة الضعف.
- **عيانياً:** نمو حليمي خارجي التثبت أو كتلة كمثية مرتشحة.
- ✶ **السرطانة الغدية المريطائية:**
 - **أطوقاً:** قبة المثانة والجدار الأمامي.
 - تصيب عادةً الأصغر سناً والذكور أكثر من الإناث.
 - تشمل الصفيفة العضلية أكثر من المخصوصة بشكل كبير.
 - **عيانياً:** المخاطية المقطية طبيعية وسليمة أو ظاهرة بولية متقرحة بحدود فاصلة واضحة عن الورم المتوضع تحتها.
 - غياب الحزول المعوي أو التهاب المثانة الكيسي أو التهاب المثانة الغدي في القبة.
 - البقايا المريطائية متصلة بالسرطان.
 - **عيانياً:**
 - كتل ضخمة مرتشحة داخل الجدار أو بولية.
 - **الأشكال العيانية:**
 - ✓ سرطانة غدية مخاطية (غروانية) تشاهد أكثر في الأورام من منشأ مريطائي.
 - ✓ سرطانة الخلية الخاتمية: ذات الإنذار الأسوأ.
 - ✓ سرطانة غدية حليمية.

نهاية المحاضرة الرابعة

Adrenal glands

Normal anatomy :

- The adrenal glands are located in the retroperitoneum, superomedial to the kidneys.
- The combined adrenal weight in normal adult individuals should not exceed 6 g.
- The complete fibrous capsule surrounding the gland sometimes fuses with the capsules of the kidneys and (on the right side) the liver.
- The adrenal gland is a composite of two endocrine organs :
 - o mesodermally derived (cortex).
 - o neuroectodermally derived (medulla).
- The function of the adrenal cortex is to secrete several steroid hormones known as corticosteroids, all of which are produced by a series of complicated enzymatic steps from cholesterol.
- They are classified into three groups depending on their biologic action: glucocorticoids, mineralocorticoids, and sex hormones (adrenal androgens)

The adrenal cortex:

- is divided into three zones, all of which are under the influence of adrenocorticotrophic hormone (ACTH):*
- 1. **The zona glomerulosa:**
 - Lies immediately beneath the capsule.
 - Is the site of mineralocorticoid (aldosterone) production.
 - Is composed of well-outlined cells aggregated into small clusters.
- 2. **The zona fasciculata:**
 - Is the site of glucocorticoid and sex hormone

الغدد الكظرية

التشريح الطبيعي:

- تتوضع الغدد الكظرية في الخيز خلف الصفاق، إلى الأعلى والأنسي من الكلية الموافقة.
- يجب أن لا يتجاوز وزن غدني الكظر مجتمعين عند الشخص البالغ الطبيعي 6 غ.
- إن المحفظة الليفية الكاملة المحيطة بالغدة الكظرية تلتحم أحياناً مع محفظة الكلية الموافقة، وفي الجانب الأيمن مع محفظة الكبد.
- تتألف الغدة الكظرية من عضوين صماويين:
 - o القشر المشتق من الوريقة المتوسطة.
 - o اللب المشتق من الوريقة الخارجية العصبية.
- وظيفة قشر الكظر أن يفرز العديد من الهرمونات الستيرويدية تعرف بالستيروئيدات القشرية التي تتركب كلها بدءاً من الكوليسترول وفق سلسلة من السبل الإنزيمية المعقدة.
- تقسم هذه الهرمونات حسب وظائفها البيولوجية إلى ثلاث مجموعات: ستيروئيدات سكرية، ستيروئيدات معدنية، هرمونات جنسية (أندروجينات كظرية).

قشر الكظر:

- يقسم إلى ثلاث مناطق تخضع كلها لتأثير الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH):*
- 1. **المنطقة الكبيبية:**
 - تقع تحت المحفظة مباشرة.
 - وهي موقع إنتاج القشرانيات المعدنية (الألدوسترون).
 - تتألف من خلايا واضحة الحدود تتكدس في عناقيد صغيرة.
- 2. **المنطقة الحزامية:**
 - وهي موقع إنتاج القشرانيات السكرية والهرمونات

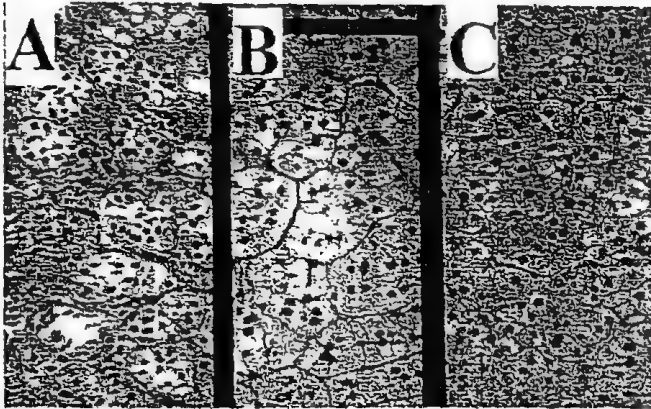
* التشريح غير مطلوب.

production.

- Made up of large cells with distinct membranes arranged in two cell-wide cords. The cytoplasm is characterized by the presence of innumerable small lipid-containing vacuoles, similar to that seen in sebaceous cells and lipoblasts.

3. The zona reticularis:

- Is also involved in the secretion of glucocorticoids and sex hormones (particularly the latter).
- Its cells, which are arranged in a haphazard fashion, are smaller than those in the zona fasciculata and have a cytoplasm that is granular and acidophilic, with little or no lipid ("compact cells").



Adrenal Medulla:

- The adrenal medulla is developmentally, functionally, and structurally distinct from the adrenal cortex.
- It is composed of specialized neural crest (neuroendocrine) cells, termed chromaffin cells, and their supporting (sustentacular) cells.
- The adrenal medulla is the major source of catecholamines (epinephrine, norepinephrine) in the body.
- Neuroendocrine cells similar to chromaffin cells are widely dispersed in an extra-adrenal system of

الجنسية.

- تتألف من خلايا كبيرة ذات أغشية متميزة تنظم في حبال عريضة مولفة من صفين خلويين. كما تتميز سيتوبلازما الخلايا بوجود عدد لا متناه من الحويصلات الصغيرة التي تحتوي على شعوم، مشابهة لتلك المشاهدة في الخلايا الدهنية والأرومات الشحمية.

3. المنطقة الشبكية:

- تشارك أيضاً في إفراز القشرانيات السكرية والهرمونات الجنسية (خاصة الهرمونات الجنسية).

- تكون خلاياها المجتمعة بشكل عشوائي أصغر من خلايا المنطقة الحزمية ولها سيتوبلازماها حبيبية وحامضية مع قليل من الشعوم أو بدونه (خلايا مكتنزة).

The three layers of the normal adrenal cortex:

A, glomerulosa

B, fasciculata

C, reticularis

لب الكظر:

- يختلف اللب عن القشر من حيث التطور والوظيفة والتركيب.
- ويتألف من خلايا متخصصة منشؤها من العرف العصبي (خلايا عصبية صماوية) تعرف بالخلايا الليفية الكروم (الكرومافينية) والخلايا المساعدة (الخلايا المعلقة أو خلايا الدعم).
- يعتبر لب الكظر هو المصدر الرئيسي للكاتيكولامينات في الجسم (إبينفرين و نور إبينفرين).
- كما يوجد خلايا صماوية عصبية شبيهة بالخلايا الكرومافينية منتشرة بشكل واسع خارج غدتى الكظر

clusters and nodules that, together with the adrenal medulla, make up the paraganglion system.

Adrenocortical Tumors

- Traditionally, adrenocortical neoplasms have been divided into adenomas and carcinomas.
- Many tumors can be easily placed into one category or another, but cases exist for which the distinction is difficult and to some extent arbitrary.

☒ Adrenocortical adenomas:

- A benign cortical neoplasm.
- Most are clinically silent and are usually incidental findings at autopsy or during abdominal imaging for an unrelated cause.
- Some experts believe that all adrenal adenomas should, by definition, demonstrate clinical or biochemical evidence of hyperfunction and that incidentally discovered "tumors" are best classified as hyperplasia.
- **Signs and symptoms related to specific hormones elaborated by adenoma:**
 - Hypercortisolism (Cushing's syndrome).
 - Hyperaldosteronism (Conn's syndrome).
 - or increased androgenic or estrogenic steroids (adrenogenital syndrome).
- Some adenomas secrete multiple hormones and others are non-functional.
- **Macroscopic:**
 - Well-circumscribed, encapsulated masses, well-demarcated from surrounding cortex.
 - Rarely exceeding 5 cm in diameter or 50g in weight.
 - Cut surface yellow to yellow-brown because of the presence of lipid.
 - Cortical tumors >100 g should be carefully evaluated for presence of malignancy and, even if

ضمن عناقيد وعقيدات لتشكل مع لب الكظر ما يدعى بالجهاز نظير المقدر.

الأورام القشرية الكظرية

- تقسم الأورام القشرية الكظرية نموذجياً إلى أورام غدية وسرطانات.
- يسهل تصنيف العديد من أورام القشر ضمن نوع واحد أو آخر، ولكن قد توجد بعض الحالات التي يصعب فيها تصنيف نوع الورم ويكون اعتباطياً لحد ما.

☒ أورام قشر الكظر الغدية:

- ورم قشري حميد.
- معظمها صامت سريرياً وعادة ما تكتشف مصادفة عند تشريح الجثث أو خلال تصوير البطن لسبب آخر لا علاقة له.
- يعتقد بعض الخبراء أن كل الأورام الغدية الكظرية (بالتعريف) تبدي أدلة سريرية أو كيميائية حيوية تدل على فرط الوظيفة وأنه من الأفضل تصنيف هذه الأورام المكتشفة صدفة على أنها فرط تصنع.
- **الأعراض والعلامات الناجمة عن ارتفاع نسبة الهرمونات بسبب الورم الغدي هي:**
 - فرط كورتيزول الدم (متلازمة كوشينغ).
 - فرط الدسترون الدم (متلازمة كون).
 - أو ارتفاع الستيروئيدات الأندروجينية أو الاستروجينية (المتلازمة الكظرية التناسلية).
- تفرز بعض الأورام الغدية هرمونات متعددة وبعضها الآخر غير وظيفي.
- **عيانياً:**
 - كتل متعددة جيداً، محفوظة، مفصولة جيداً عن القشر المحيط بها.
 - نادراً ما يتجاوز قطرها 5 سم ووزنها الـ 50 غرام.
 - تبدو بمقطعها صفراء إلى صفراء بنية لوجود الشحوم.
 - إذا كان وزن الورم القشري أكثر من 100 غ يجب أن يقيم بدقة لتحري الخباثة حتى لو بدا الورم سليماً

benign-appearing histologically, should be regarded as having an indeterminate biological potential.

- In cases of cortisol-secreting tumors, the adjacent cortex and contralateral adrenal gland are atrophic due to suppression of pituitary ACTH secretion by the tumor's hormone secretion.

- Microscopic:

- Adrenal cortical adenoma composed of nests and cords of lipid-laden clear cells resembling those normally found in fasciculata layer.
- Adenomas may be a mixture of cell types (in glomerulosa, fasciculata, or reticularis).
- Some tumors may contain significant nuclear pleomorphism, thought to be degenerative
- Mitotic activity and necrosis are not seen.

☒ Adrenocortical carcinomas:

- Rare neoplasms that can occur at any age, including childhood.
- They are more likely to be functional than adenomas and are often associated with virilism or other clinical manifestations of hyperadrenalism.
- In most cases, they are large, invasive lesions, many exceeding 20 cm in diameter, which efface the native adrenal gland.
- Some may reach 1000 g or more before being discovered
- Cut surface: poorly demarcated lesions containing areas of necrosis, hemorrhage, and cystic change.
- **Microscopically:**
 - Adrenocortical carcinomas may be composed of well-differentiated cells, resembling those seen in cortical adenomas, or bizarre, monstrous giant cells, which may be difficult to distinguish from those of an undifferentiated carcinoma metastatic

بالفحص النسيجي، ويجب أن يصنف على أنه ذو احتمال بيولوجي غير محدد.

- في الأورام المفرزة للكورتيزول يكون القشر المجاور والغدة الكظرية الأخرى ضامرين بسبب تثبيط إفراز الهرمون الموجه لقشر الكظر الفخامي بالهرمونات التي يفرزها الورم (تلقيم راجع اسليبي).

- مجهرياً:

- يتألف الغدوم الكظري القشري من أعشاش وحبال من الخلايا الرائقة المكتنزة بالليبيدات مشابهة لتلك الموجودة في الطبقة الحزمية في الحالة الطبيعية.
- وقد يحوي الورم الغدي مزيجاً من أنواع الخلايا (في الكبيبية والحزمية والشبكية).
- قد تحوي بعض الأورام تعدد أشكال نوى مهم ويمتد أنه تنكسي.
- ولا يشاهد أي نشاط انقسامي أو تنخر تحت المجهر.

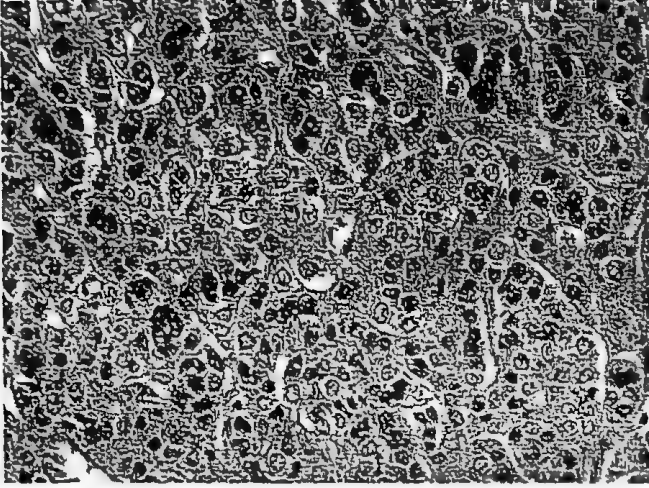
☒ سرطانات قشر الكظر:

- من الأورام النادرة التي يمكن أن تحدث في كل الأعمار حتى في مرحلة الطفولة.
- وتكون أكثر ميلاً لأن تكون وظيفية من الأورام الغدية ومرافقة غالباً مع مظاهر الاسترجال أو مظاهر سريرية أخرى لفرط الكظرية.
- تكون في معظم الحالات آفات كبيرة الحجم غازية يزيد قطرها عن 20 سم مما يضط على قشر الكظر الأصلي.
- قد يصل وزن بعضها إلى 1000 غ أو أكثر قبل أن تكتشف.
- يبدي المقطع آفات ضعيفة التحدد تحوي مناطق من التنخر والنزف والتبدلات الكيسية.
- **مجهرياً:**

- قد تتألف سرطانات قشر الكظر من خلايا متميزة بشكل جيد مشابهة لتلك الموجودة في الغدومات القشرية أو خلايا شاذة مشوهة عرجلة يصعب تمييزها عن النقاثل إلى الكظر التي مصدرها سرطانية غير متميزة.

to the adrenal.

- Between these extremes are found cancers with moderate degrees of anaplasia, some composed predominantly of spindle cells.



- Adrenal cancers have a strong tendency to invade the adrenal vein, vena cava, and lymphatics.
- Metastases to regional and periaortic nodes are common, as is distant hematogenous spread to the lungs and other viscera. Bone metastases are unusual.
- The median patient survival is about 2 years.

Adrenal Medulla Neoplasms

The most important diseases of the adrenal medulla are neoplasms, which include:

- ✓ Neoplasms of chromaffin cells (pheochromocytomas).
- ✓ Neuroblastic neoplasms (Neuroblastomas) tumors.
- ☒ **Pheochromocytoma:**
 - Neoplasms composed of chromaffin cells, which synthesize and release catecholamines.
 - They are a rare cause of surgically correctable hypertension.

- بين هاتين الحالتين نجد سرطانات ذات درجات متوسطة من الكشم بعضها تسود فيه خلايا مفرزية.

Adrenal cortical carcinoma. There is nuclear hyperchromasia, diffuse pattern of growth, and mitotic activity.

السرطانة الغدية القشرية: يوجد فرط تصبغ نووي، ونماذج منتشرة من النمو، ونشاط انقسامي.

- تميل هذه الأورام بشدة لغزو الوريد الكظري والأجوف والأوعية اللمفية.
- تكون النقائل شائعة إلى المقعد اللمفية الناحية والمقعد المحيطة بالأبهر وكذلك النقائل الدموية البعيدة إلى الرئتين والأعضاء الأخرى، أما النقائل العظمية نادرة.
- يكون العمر الوسطي المتبقي للمريض سنتان.

أورام لب الكظر

تعد من أهم الأمراض التي تصيب لب الكظر وتتضمن :

- ✓ ورم الخلايا اليفة الكروم (ورم القواتم).
- ✓ ورم الأرومات العصبية (ورم أرومي عصبي).
- ☒ **ورم القواتم:**
 - يتألف هذا الورم من الخلايا اليفة الكروم التي تصنع وتفرز الكاتيكولامينات.
 - يعد ورم القواتم سبب نادر لفرط الضغط المعالج جراحياً.

- Traditionally, pheochromocytomas have been associated with a "rule of 10s:

- ◆ 10% are extra-adrenal, they are designated paragangliomas
- ◆ 10% of sporadic adrenal pheochromocytomas are bilateral; (50% in cases that are associated with familial syndromes).
- ◆ 10% are biologically malignant, defined by the presence of metastatic disease. Notably, malignancy is more common in extra-adrenal paragangliomas, and in tumors arising in the setting of certain germline mutations.
- ◆ 10% are not associated with hypertension.

Of the 90% that present with hypertension, approximately two thirds have "paroxysmal" episodes associated with sudden rise in blood pressure and palpitations, which can, on occasion, be fatal.

- Gross appearance:

- The weight of pheochromocytomas ranges from a few grams to over 2000 g.
- They are encapsulated, usually soft, reddish brown.
- The larger tumors often have areas of necrosis, hemorrhage, and cyst formation.

The lower half of the specimen was fixed in Zenker fluid and has acquired the typical dark brown color indicative of a positive chromaffin reaction.

النصف السفلي من العينة عولج بمحلول مثبت زنكر الفورمولي واكتسب اللون البني الغامق النموذجي دلالة على إيجابية تفاعل الكروم.

- لتوافق هذه الأورام نموذجياً بقاعدة الـ 10،

- ◆ 10% أورام تحدث خارج الكظر وتدعى عندها بأورام المستقيمات.
- ◆ 10% من أورام القواتم الكظرية الفردية تكون ثنائية الجانب، 50% في الحالات التي ترافق مع متلازمات عائلية.
- ◆ 10% خبيث بيولوجياً، يحدد بوجود النقائل ومن الملاحظ أن الخباثة أكثر شيوعاً في الأورام خارج الكظر (ورم المستقيمات) وفي الأورام الناشئة عن طفرات في الخط الإنتاشي.

- ◆ 10% من الحالات لا ترافق مع ارتفاع الضغط الشرياني. بالنسبة للـ 90% التي ترافق بارتفاع الضغط نجد أن ثلثي هذه الحالات تقريباً ترافق مع نوبات انتيائية من ارتفاع ضغط الدم والشعور بالخفقان الفجائيين، قد تكون مميتة في بعض الحالات.

- مظهر الورم العياني:

- يتراوح وزن ورم القواتم بين بضعة غرامات إلى أكثر من 2000 غ.
- يكون الورم محفظ لين عادةً، وبني محمر.
- تحوي الأورام الأكبر حجماً غالباً على مناطق من التنخر والنزف وتشكل الكيسات.



Microscopically:

- The tumors are composed of polygonal to spindle-shaped chromaffin cells or chief cells, clustered with the sustentacular cells into small nests or alveoli (zellballen) by a rich vascular network.
- The cytoplasm has a finely granular appearance, due to the presence of granules containing catecholamines.
- No histologic feature that reliably predicts clinical behavior.
- Several histologic features, such as numbers of mitoses, confluent tumor necrosis and spindle cell morphology, have been associated with an aggressive behavior and increased risk of metastasis, but these are not entirely reliable.
- Cellular and nuclear pleomorphism, including the presence of giant cells, and mitotic figures are often seen in benign pheochromocytomas, while cellular monotony is paradoxically associated with an aggressive behavior.
- Even capsular and vascular invasion may be encountered in benign lesions.
- The definitive diagnosis of malignancy in pheochromocytomas is based exclusively on the presence of metastases. These may involve regional lymph nodes as well as more distant sites, including liver, lung, and bone.

⊠ Neuroblastomas:

- Most common solid tumor of childhood other than CNS neoplasms, accounts 15% of all childhood cancer deaths.
- 80%- 90% are found in children younger than 5 years, many in the first year of life.
- Neuroblastomas demonstrate several unique features in their natural history, including

مجهرياً:

- يتألف الورم من خلايا محبة للكروم أو خلايا رئيسية مضللة إلى مفزلية الشكل متجمعة مع الخلايا الداعمة ضمن أعشاش صفيرة أو أسناخ بشبكة غنية من الأوعية الدموية.
- تبدو الميتوبلازما بمظهر حبيبي ناعم وذلك لوجود الحبيبات الحاوية على الكاتيكولامينات.
- لا يوجد مظهر نسيجي يتنبأ بشكل موثوق بالسلوك السريري.
- العديد من المظاهر النسيجية مثل عدد الانقسامات الخيطية والتخر المتماذي في الورم وتشكل الخلايا المفزلية ارتبطت بسلوك عدواني وزيادة خطر إعطائه للنقائل إلا أنها ليست موثوقة تماماً.
- إن تعدد أشكال الخلايا والأنوية مع وجود خلايا عرطلة والأشكال الانقسامية تشاهد غالباً في ورم القواتم الحميد وبشكل متناقض الخلايا التي لاتعاني من تعدد الأشكال تترافق مع الأورام ذات السلوك العدواني.
- حتى إن غزو المحفظة والأوعية الدموية قد يصادف في الآفات الورمية الحميدة.
- التشخيص النهائي للخباثة في ورم القواتم يعتمد حصرياً على وجود النقائل في مناطق قد تشمل العقد اللمفية الناحية وكذلك في المناطق الأبعد : كالكبد والرئة والعظم.

⊠ أورام الذبذبات العصبية:

- تعد أشيع الأورام الصلبة في سن الطفولة وذلك عدا أورام الجملة العصبية المركزية، وتشكل 15% من حالات الوفيات المسببة بالسرطان عند الأطفال.
- يتواجد 80-90% منها عند الأطفال الأصغر من الخامسة وغالباً في السنة الأولى من حياتهم.
- تتظاهر أورام الذبذبات العصبية بمظاهر عديدة فريدة منها كالتقهقر العقوي والنضج العقوي أو المحرض بالعلاج.

spontaneous regression and spontaneous or therapy-induced maturation

- Of neural crest origin, neuroblastomas may arise anywhere in the sympathetic nervous system from the head to the pelvis.
- About 75% arise within the abdomen: about half in the adrenal glands and the other half in the abdominal paravertebral autonomic ganglia.
- Similar neoplasms rarely arise in the brain.
- Most occur sporadically, but a few are familial with autosomal dominant transmission.



- **Clinical Course:**
 - Children younger than 2 years, generally present with abdominal mass, fever, and weight loss.
 - In older children, the neuroblastomas may remain unnoticed until metastases cause hepatomegaly, ascites, and bone pain.
 - Neuroblastomas may metastasize widely through the hematogenous and lymphatic systems, particularly to liver, lungs, and bones, in addition

- مصدرها من العرف العصبي لذلك قد تنشأ أورام الأرومات العصبية في أي مكان من الجهاز العصبي الودي من الرأس إلى الحوض.
- حوالي 75% من أورام الأرومات العصبية تنشأ في البطن: نصفها في الغدد الكظرية والنصف الآخر في العقدة الذاتية المجاورة للفقار في البطن.
- نادراً ما تنشأ أورام مشابهة في الدماغ.
- وأغلبها يحدث بشكل فرادي ولكن القليل منها عائلي ينتقل بمورثة جسمية سائدة.

The typical location above the upper pole of the kidney, which is uninvolved.

الموقع النموذجي للورم أعلى القطب العلوي للكلى الذي لا يصيبه الورم:

- **السير السريري:**
 - يراجع الأطفال دون الثانية من عمرهم بشكل عام بسبب كتلة في البطن، حمى، نقصان الوزن.
 - وقد يبقى الورم غير مكتشف عند الأطفال الأكبر سناً حتى إعطائه نقائل مسببة ضخامة كبدية و حبن وآلام عظمية.
 - قد تعطي هذه الأورام نقائل تنتشر بشكل واسع عبر الجهاز الدموي واللمفي خاصة إلى الكبد والرئة والعظام إضافة إلى نقي العظم.

to the bone marrow.

- About 90% of neuroblastomas, regardless of location, produce catecholamines (similar to the catecholamines associated with pheochromocytomas).

- Despite the elaboration of catecholamines, hypertension is much less frequent with these neoplasms than with pheochromocytomas

- Histologically:

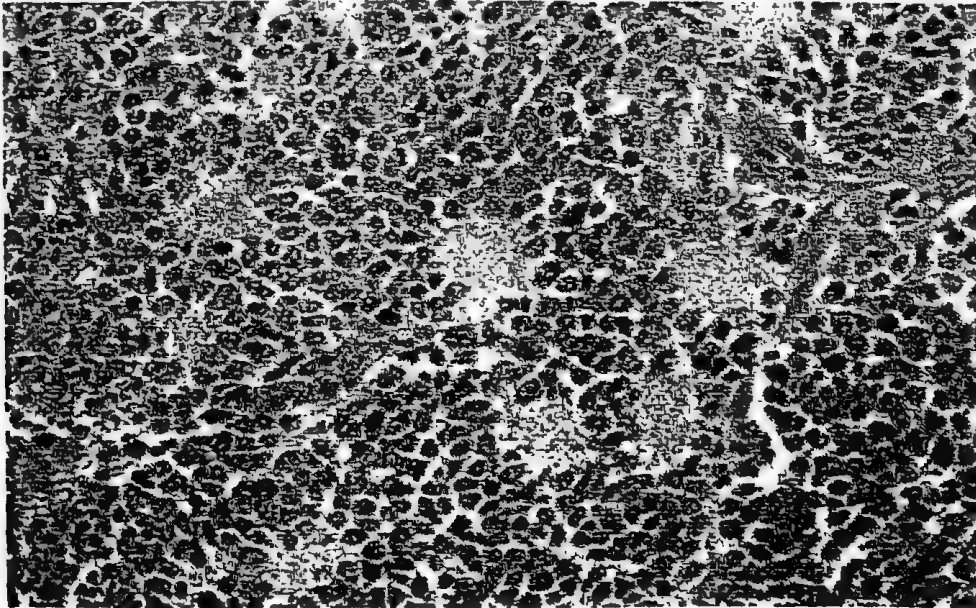
- × Classic neuroblastomas are composed of small, primitive-appearing cells with dark nuclei, scant cytoplasm, and poorly defined cell borders growing in solid sheets.
- × Mitotic activity, and pleomorphism may be prominent.
- × The background often demonstrates a faintly eosinophilic fibrillary material (neuropil) that corresponds to neuritic processes of the primitive neuroblasts.
- × Typically, rosettes (Homer-Wright pseudorosettes) can be found in which the tumor cells are concentrically arranged about a central space filled with neuropil.

◀ حوالي 90% من أورام الأرومات العصبية بغض النظر عن مكانها مفرزة للكاتيكولامينات (مشابهة للكاتيكولامينات المترافقة مع ورم القواتم).

◀ وعلى الرغم من إنتاج الكاتيكولامينات فإن ارتفاع الضغط أقل شيوعاً بكثير في ورم الأرومات العصبية منه في ورم القواتم.

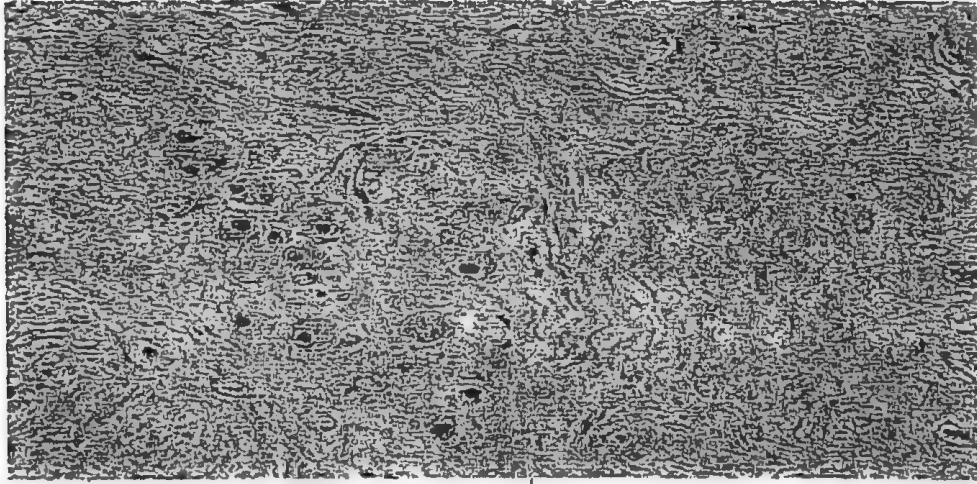
- نسيجياً:

- × تتألف أورام الأرومات العصبية النموذجية من خلايا صغيرة بدائية المظهر ذات نوى قائمة وسيتوبلازما ضئيلة وحدود خلوية غير واضحة، تنمو في صفائح صلبة.
- × قد يكون النشاط الانقسامى وتعدد الأشكال واضحاً.
- × تظهر أرضية الورم غالباً مادة ليبيفية حامضية التلون بشكل باهت (اللبد العصبي) والذي يشير إلى وجود عمليات التهاب اعصاب للأرومات العصبية البدئية.
- × كما قد نجد بشكل نموذجي الوريدات (وريدات هومر رايت الزائفة) وفيها تتجمع الخلايا الورمية بكثافة حول حيز مركزي مملوء باللبد العصبي.



- × Some neoplasms show signs of maturation, either spontaneous or therapy-induced.
- × Larger cells having more abundant cytoplasm with large vesicular nuclei and a prominent nucleolus, representing ganglion cells in various stages of maturation, may be found in tumors admixed with primitive neuroblasts (ganglioneuroblastoma).
- × Even better-differentiated lesions contain:
 - many more large cells resembling mature ganglion cells
 - absence of residual neuroblasts.
 - appearance of spindle-shaped Schwann cells.
 Such neoplasms merit the designation ganglioneuroma.
- × it is believed the Schwann cells represent a reactive population recruited from the surrounding non-neoplastic tissues by the tumor cells.

- × تظهر بعض الأورام علامات نضوج بشكل عفوي أو محرضاً بالعلاج.
- × الخلايا الأكبر حجماً ذات السيتوبلازما الأغزر والنواة الحويصلية الكبيرة والنوية الواضحة ممثلةً بذلك خلايا عقدية في مراحل مختلفة من النضوج قد تتواجد في الورم مختلطة مع الأرومات العصبية البدئية (الورم الأرومي العصبي العقدي).
- × حتى الآفات المتميزة بشكل أفضل تحوي:
 - عدد أكبر من الخلايا الكبيرة المشابهة للخلايا العقدية الناضجة.
 - غياب بقايا الأرومات العصبية.
 - ظهور خلايا شوان منزلية الشكل.
 مثل هذه الآفات مؤهلة لتسمى الورم العصبي العقدي.
- × يعتقد أن خلايا شوان تمثل تجمع ارتكاسي أنشأته النسيج المحيطة غير الورمية بتحفيز من قبل الخلايا الورمية.



- × The presence of ganglion cells and schwannian stroma is associated with a favorable prognosis.

- × يرتبط وجود الخلايا العقدية مع لحمية شوان بإنذار أفضل.

STAGING OF NEUROBLASTOMA

المرحلة	
I	الورم مقتصر على العضو الذي نشأ فيه. Tumor confined to organ of origin.
II	يمتد الورم (بشكل مستمر غير متقطع) إلى أبعد من العضو الذي نشأ منه لكنه لا يتجاوز الخط الناصف. Tumor extends in continuity beyond organ of origin but doesn't cross midline. قد يصل إلى العقد اللمفية الموجودة في نفس الجانب وقد لا يصل إليها. Ipsilateral lymph nodes may or may not be involved.
III	يصل الورم إلى ما بعد الخط الناصف للجسم بشكل مستمر. Tumor extends in continuity beyond midline. قد يصل إلى العقد اللمفية الموجودة في نفس الجانب وقد لا يصل إليها. Ipsilateral lymph nodes may or may not be involved.
IV	نقائل إلى الأحشاء والعقد اللمفية البعيدة والنسج الرخوة والهيكل العظمي. Metastatic disease to visceral, distant lymph nodes, soft tissue, skeleton.
IV-S	الورم عند المريض في المرحلة الأولى أو الثانية لكنه معطي نقائل بعيدة إلى الكبد أو الجلد أو نقي العظم (بدون دليل على إصابة العظم). Patients whose tumors would be stage 1 or 2 but who have distant disease of liver, skin or bone marrow (without evidence of bone involvement).

Special note should be taken of stage IV-S (S stands for special), because the outlook for these patients is excellent, despite the spread of disease.

- Prognosis:

Many factors influence prognosis, but the most important are:

• Staging of neuroblastomas:

the primary tumor would be classified as being in stage I or II but for the presence of metastases, which are limited to liver, skin, and bone marrow, without bone involvement.

Such infants have an excellent prognosis with minimal therapy, and it is not uncommon for the primary or metastatic tumors to undergo spontaneous regression.

The biologic basis of this welcome behavior is not

يجب أن تولي المرحلة 4-S اهتماماً خاصاً (يرمز حرف S إلى كلمة Special) لأن الإنذار عند هؤلاء المرضى جيد على الرغم من انتشار المرض.

- الإنذار:

يتأثر الإنذار بالعديد من العوامل أهمه:

• تصنيف مراحل ورم الأرومات العصبية:

الورم البدئي يصنف في المرحلة الأولى أو الثانية ولكن مع وجود نقائل مقتصرة على الكبد والجلد ونقي العظم بدون مشاركة العظم.

هذه الحالة عند الأطفال ذات إنذار ممتاز لدى تقديم علاج مخفف، وخضوع هذا الورم البدئي أو التقيلي للتقهقر العفوي هو أمر غير مستغرب.

والقاعدة البيولوجية لهذا السلوك المحتفى به غير واضحة.

clear.

• Age

children younger than 1 year have a much more
favorable outlook than do older children

• العمر:

الأطفال المصابون دون السنة من العمر لديهم إنذار أفضل
بكثير من الأطفال الأكبر سناً.

قَدِّمْتَهَا لَكُمْ:

جود علو

نهايت المقرر-

Neoplastic Proliferations of White Cells

Lymphoid Neoplasms

1. Definitions and Classifications

One confusing aspect of the lymphoid neoplasms concerns the use of the terms lymphocytic leukemia and lymphoma.

Leukemia is used for neoplasms that present with widespread involvement of the bone marrow and (usually, but not always) the peripheral blood.

Lymphoma is used for proliferations that arise as discrete tissue masses.

Originally these terms were attached to what were considered distinct entities, but with time and increased understanding these divisions have blurred.

Many entities called lymphoma occasionally have leukemic presentations, and evolution to leukemia is not unusual during the progression of incurable lymphomas. Conversely, tumors identical to leukemias sometimes arise as soft-tissue masses unaccompanied by bone marrow disease. Hence, when applied to particular neoplasms, the terms leukemia and lymphoma merely reflect the usual tissue distribution of each disease at presentation.

Within the large group of lymphomas, Hodgkin lymphoma is segregated from all other forms, which constitute the non-Hodgkin lymphomas (NHLs).

Hodgkin lymphoma has distinctive pathologic features and is treated in a unique fashion.

التكاثر الورمي لكريات الدم البيضاء

الأورام اللمفاوية

1. تعاريف وتصنيفات

إن أحد الجوانب المربكة المتعلقة بالأورام اللمفاوية تنطوي على استخدام المصطلحين ابيضاض الدم اللمفاوي و اللمفوما.

- يستخدم المصطلح ابيضاض الدم للذلة على الأورام التي تتظاهر بإصابة واسعة تشمل كلا من نقي العظم والدم المحيطي عادة (ولكن ليس بشكل دائم).

- أما المصطلح لمفوما فيستخدم للذلة على التكاثرات التي تنشأ ككتل من نسيج مستقل.

وقد استخدم هذان التعبيران في الأصل للذلة على ما اعتبر سابقا كيانين مستقلين ولكن، ومع مرور الوقت وتوسع مداركنا، أصبحت التقسيمات الفاصلة بين المصطلحين غامضة الملامح.

تمتّع العديد من الكيانات المدعوة باللمفوما عادة بتظاهرات ابيضاض دموي، وإن تطورها ل ابيضاض دموي أمر وارد الحدوث في سياق تقدّم سير اللمفومات الغير قابلة للشفاء. والعكس بالعكس، فقد تنشأ الأورام المطابقة لل ابيضاض الدموي ككتل من نسيج رخو غير مترافقة مع مرض في نقي العظم. ولذلك فإن المصطلحان ال ابيضاض الدموي واللمفوما، وعند تطبيقهما على أورام معينة، بالكاد يعبران عن التوزع النسيجي الفعلي لكل منهما عند التظاهر.

ونجد ضمن العائلة الكبيرة ل لمفومات مجموعة تدعى بـ لمفوما هودجكن منعزلة ومستقلة عن كافة الأشكال الأخرى التي تشكل بمجموعها اللمفومات الالهودجكنية.

تمتّع لمفوما هودجكن بصفات مرضية مميزة لها والتي تستوجب على أساسها معاملة بطريقة استثنائية.

The other important group of lymphoid tumors is the plasma cell neoplasms. These most often arise in the bone marrow and only infrequently involve lymph nodes or the peripheral blood.

Taken together, the diverse lymphoid neoplasms constitute a complex, clinically important group of cancers, with about 100,000 new cases being diagnosed each year in the United States.

2. The WHO Classification of the Lymphoid Neoplasms

I. Precursor B-cell Neoplasms

II. Peripheral B-cell Neoplasms

- Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) / Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)
- Mantle Cell Lymphoma
- Follicular Lymphoma
- Marginal Zone Lymphoma
- Hairy Cell Leukemia
- Plasmacytoma / Plasma Cell Myeloma
- Diffuse Large B-cell Lymphoma
- Burkitt Lymphoma

III. Precursor T-cell Neoplasms

IV. Peripheral T-cell & Nk-cell Neoplasms

- T-cell Prolymphocytic Leukemia
- Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome
- Peripheral T-cell Lymphoma, unspecified
- Anaplastic Large-cell Lymphoma
- NK-cell Leukemia

V. Hodgkin Lymphoma

- Classical Subtypes:
- Nodular Sclerosis
 - Mixed Cellularity
 - Lymphocyte-Rich
 - Lymphocyte Depleted
 - Lymphocyte Predominance

تدعى المجموعة الهامة الأخرى من الأورام اللمفاوية بأورام الخلايا البلازمية. تنشأ غالبية هذه الأورام من نقي العظم، ونادراً ما تصيب العقد اللمفاوية أو الدم المحيطي.

تشكل الأورام اللمفاوية مجتمعة، على تنوعها، مجموعة معقدة وهامة سريريا مع حوالي 100,000 حالة جديدة يتم تشخيصها سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية.

2. تصنيف منظمة الصحة العالمية للمفومات

I. أورام طلائع (سلانف) الخلايا البائية

II. أورام الخلايا البائية المحيطية

- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن / لمفوما الخلايا اللمفاوية الصغيرة
- لمفوما الخلايا اللمفاوية (القطائنية) (المعطفية)
- لمفوما جريبية
- لمفوما المنطقة (الحافة) الهامشية
- ابيضاض الدم ذو الخلايا المشعرة (المشعرة)
- ورم الخلايا البلازمية / نقيوم الخلايا البلازمية
- لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة
- لمفوما بوركيت (بيركيت)

III. أورام طلائع (سلانف) الخلايا التائية

IV. أورام الخلايا التائية المحيطية والخلايا القاتلة الطبيعية

- ابيضاض دم طلائع (سلانف) الخلايا التائية
- الفطار الفطرائي (الورم الحبيبي الفطرائي) / متلازمة سيزاري
- لمفوما الخلايا التائية المحيطية، غير محددة
- لمفوما الخلايا الكشمية الكبيرة
- ابيضاض دم الخلايا القاتلة الطبيعية

V. لمفوما هودجكن

- الأنواع الفرعية التقليدية: - الفصل العقيدى (تصلب عقيدى)
- المختلط الخلايا (الخلوية المختلطة)
- الغني بالخلايا اللمفاوية
- مستنفذ الخلايا اللمفاوية
- سيطرة (غلبة) الخلايا اللمفاوية

3. Immune Cell Antigens Detected by Monoclonal Antibodies

- CD45 All leukocytes; also known as leukocyte common antigen (LCA).
- CD3 mature T cells
- CD20 mature B cells but not plasma cells
- CD15 Granulocytes; Reed-Sternberg cells and variants
- CD30 Activated B cells, T cells, and Reed-Sternberg cells and variants.

4. Hodgkin Lymphoma (HL)

Hodgkin lymphoma (HL) encompasses a group of lymphoid neoplasms that differ from NHL in several respects.

While NHL frequently occur at extranodal sites and spread in an unpredictable fashion, HL arises in a single node or chain of nodes and spreads first to anatomically contiguous lymphoid tissues.

For this reason, the staging of HL is much more important in guiding therapy than it is in NHL.

HL also has distinctive morphologic features. It is characterized by the presence of neoplastic giant cells called Reed-Sternberg cells.

These cells release factors that induce the accumulation of reactive lymphocytes, macrophages, and granulocytes, which typically make up greater than 90% of the tumor cellularity.

In the vast majority of HLs, the neoplastic Reed-Sternberg cells are derived from germinal center or post-germinal center B cells.

3. مستضدات الخلايا المناعية التي تم كشفها من قبل الأضداد وحيدة النسيلة

- CD45 لجميع الخلايا اللمفاوية; يعترف أيضا بمستضد الخلية اللمفاوية الشائع
- CD3 للخلايا التائية الناضجة
- CD20 للخلايا البائية الناضجة ولكن ليس للخلايا البلازمية
- CD15 للفحبيات; وخلايا ريد-ستيرنبرغ وأشكالها المختلفة.
- CD30 للخلايا البائية والتائية وريد-ستيرنبرغ المفقلة وأشكالها المختلفة.

4. لمفوما هودجكن

تشتمل لمفوما هودجكن على مجموعة من الأورام اللمفاوية التي تختلف عن اللمفومات اللاهودجكنية في عدة مناح.

نشأ لمفوما هودجكن من عقدة واحدة أو من سلسلة من العقد وتنتشر أولاً إلى النسيج اللمفاوية المجاورة من الناحية التشريحية، وذلك على خلاف اللمفومات اللاهودجكنية التي تحدث بشكل متكرر في مواقع خارج العقد وتنتشر على نحو لا يمكن التنبؤ به.

ولهذا السبب، يُعد التصنيف المرحلي لـ لمفوما هودجكن أكثر أهمية في توجيه الخطة العلاجية منه في اللمفومات اللاهودجكنية.

تتمتع لمفوما هودجكن كذلك بخصائص شكلية مميزة، فهي مشخصة بوجود خلايا ريد-ستيرنبرغ.

تحفز هذه خلايا عوامل تحفز تراكم الخلايا اللمفاوية الالتهابية والبالعات الكبيرة والفحبيات والتي تشكل أكثر من 90% من الخلايا في الورم (خلوية الورم) في الحالة العادية.

في معظم حالات لمفوما هودجكن، تشتق خلايا ريد-ستيرنبرغ الورمية من مركز منتشر أو من الخلايا البائية القلبية للمركز المنتشر.

Hodgkin Lymphoma	Non-Hodgkin Lymphoma
More often localized to a single axial group of nodes (cervical, mediastinal, para-aortic)	More frequent involvement of multiple peripheral nodes
Orderly spread by contiguity	Noncontiguous spread
Mesenteric nodes and Waldeyer ring rarely involved	Waldeyer ring and mesenteric nodes commonly involved
Extra-nodal presentation rare	Extra-nodal presentation common

Hodgkin lymphoma accounts for 0.7% of all new cancers in the United States; there are about 8000 new cases each year.

The average age at diagnosis is 32 years.

It is one of the most common cancers of young adults and adolescents, but also occurs in the aged.

It was the first human cancer to be successfully treated with radiation therapy and chemotherapy, and is curable in most cases.

4.1 Classification

The WHO classification recognizes five subtypes of HL:

- 1- Nodular sclerosis
- 2- Mixed cellularity
- 3- Lymphocyte-rich
- 4- Lymphocyte depletion
- 5- Lymphocyte predominance

In the first four subtypes, the Reed-Sternberg cells have a similar immunophenotype. These subtypes are often lumped together as classical forms of HL.

لمفوما هودجكن	اللمفومات اللاهودجكنية
غالبا ما تكون موضوعة لمجموعة واحدة من العقد الإبطية (رقبية, منصفية, حول أهرية)	تعتبر إصابة العديد من العقد المحيطة أكثر شيوعا
تنتشر بشكل منظم عبر الشجور	الانتشار لا علاقة له بالتجاور
نادرا ما تصيب العقد المساريقية وحلقة فالداير	تصيب العقد المساريقية وحلقة فالداير بشكل شائع
نادرا ما تتظاهر خارج العقد	تعتبر التظاهرات خارج العقد شائعة

تعتبر لمفوما هودجكن مسؤولة عن حوالي 0.7% من إجمالي السرطانات الجديدة في الولايات المتحدة الأمريكية; حيث هناك حوالي الـ 8000 حالة جديدة كل عام.

إن متوسط العمر الذي يتم فيه التشخيص هو 32 عاما.

تتميز بأنها واحدة من السرطانات الأكثر شيوعا للذين هم في سن الشباب والبالغين, ولكنها قد تحدث عند المتقدمين في السن.

كما تعتبر أول سرطان بشري تم علاجه بشكل ناجح بالعلاج الشعاعي والكيميائي, وهي قابلة للشفاء في معظم الحالات.

4.1 التصنيف

لقد صُنفت منظمة الصحة العالمية لمفوما هودجكن إلى 5 أنواع فرعية وهي:

- الفصلب العقيدى (تصلب عقيدى)
- المختلط الخلايا (الخلوية المختلطة)
- الغني بالخلايا اللمفاوية
- مستنفذ الخلايا اللمفاوية
- سيطرة (غلبة) الخلايا اللمفاوية

تمتاز خلايا ريد-ستيرنبرغ في الأنواع الفرعية الأربعة الأولى بنمط ظاهري مناعي متشابه. ويمكن جمع هذه الأنواع الفرعية في مجموعة تدعى بالـ أشكال تقليدية للمفوما هودجكن.

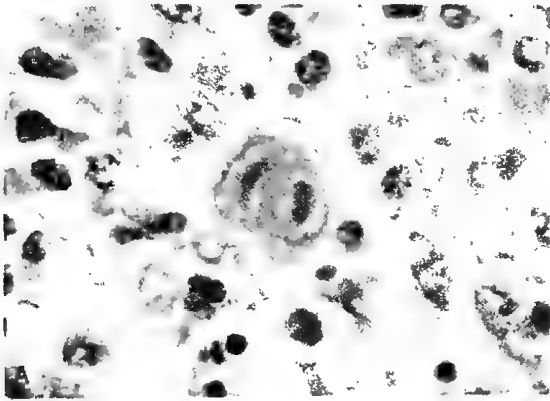
In the remaining subtype, lymphocyte predominance, the Reed-Sternberg cells have a distinctive B-cell immunophenotype that differs from that of the "classical" types.

4.2 Morphology

Identification of Reed-Sternberg cells and their variants is essential for the diagnosis.

Diagnostic Reed-Sternberg cells are:

- large cells ($\geq 45 \mu\text{m}$ in diameter)
- multiple nuclei or a single nucleus with multiple nuclear lobes, each with a large inclusion-like nucleolus about the size of a small lymphocyte (5–7 μm in diameter)
- The cytoplasm is abundant.



Diagnostic Reed-Sternberg cell, with two nuclear lobes, large inclusion-like nucleoli, and abundant cytoplasm.

Several Reed-Sternberg cell variants are also recognized. Mononuclear variants contain a single nucleus with a large inclusion-like nucleolus.

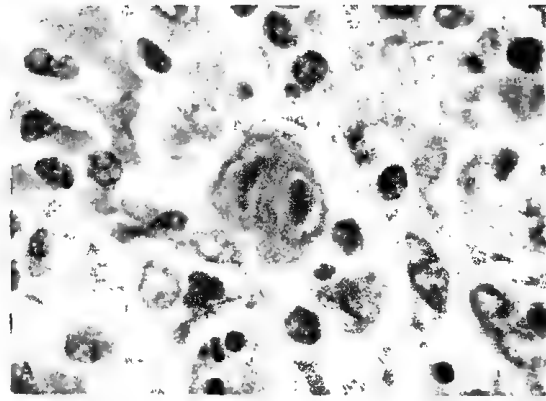
أما النوع الفرعي المتبقي، وهو سيطرة (غلبة) الخلايا اللمفاوية، فإن خلايا ريد-ستيرنبرغ فيه تتمتع بنمط ظاهري مناعي مماثل للخلايا البائية، وهذا ما يفرقها عن الأنواع التقليدية.

4.2 الدراسة الشكلية

إن التعرف على خلايا ريد-ستيرنبرغ وأشكالها المختلفة هو مفتاح التشخيص الأساسي.

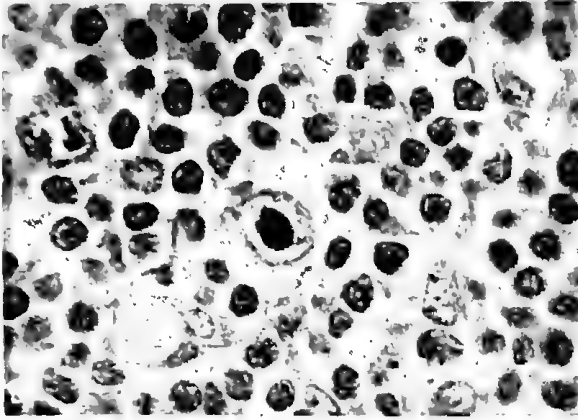
إن خلايا ريد-ستيرنبرغ المشخصة تتمتع بالصفات التالية:

- خلايا كبيرة (قطرها أكبر أو يساوي 45 μm)
- لها عدة أنوية أو نواة وحيدة مع عدة فصوص نووية، كل منها يحوي على بنية كبيرة شبيهة بالمستملات هي النوية والتي يساوي حجمها تقريبا حجم خلية لمفاوية صغيرة (قطرها حوالي 5-7 μm).
- السيتوبلازما وفيرة



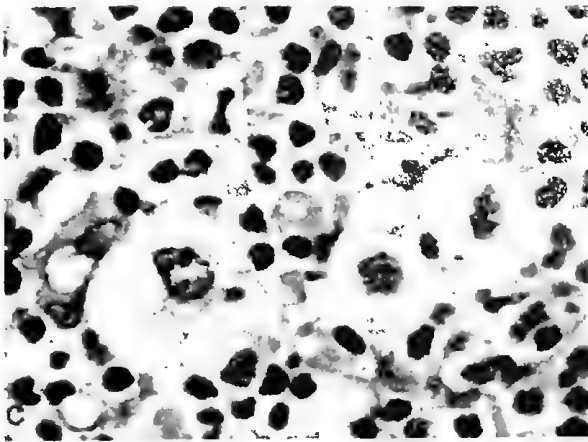
خلية ريد-ستيرنبرغ مشخصة، لاحظ الفصين النوويين والبنتان المشتملتان هما النويتان ووفرة السيتوبلازما.

يمكن التعرف كذلك الأمر على العديد من الأشكال المختلفة لخلايا ريد-ستيرنبرغ إذ تحتوي الأشكال وحيدة نواة على نواة واحدة مع نوية كبيرة مشتملة.



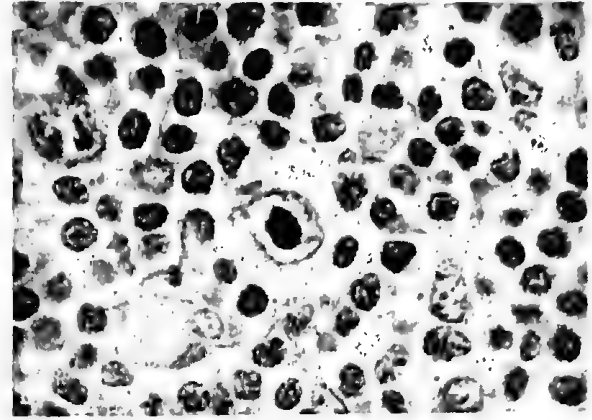
Reed-Sternberg cell, mononuclear variant

Lacunar cells (seen in the nodular sclerosis subtype) have more delicate, folded, or multilobate nuclei and abundant pale cytoplasm that is often disrupted during the cutting of sections, leaving the nucleus sitting in an empty hole (a lacuna).



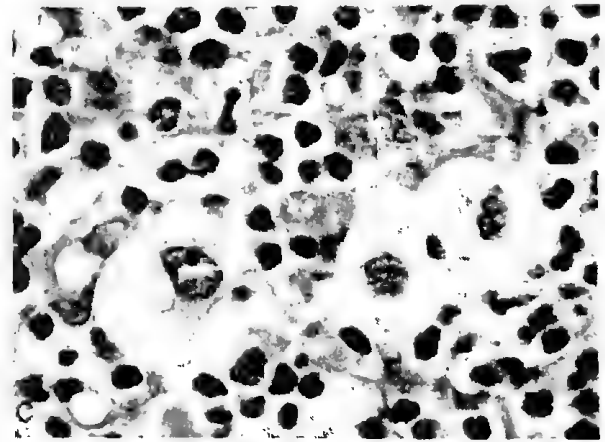
Reed-Sternberg cell, lacunar variant

Lymphohistocytic variants (L&H cells) with polypoid nuclei, inconspicuous nucleoli, and moderately abundant cytoplasm are characteristic of the lymphocyte predominance subtype.



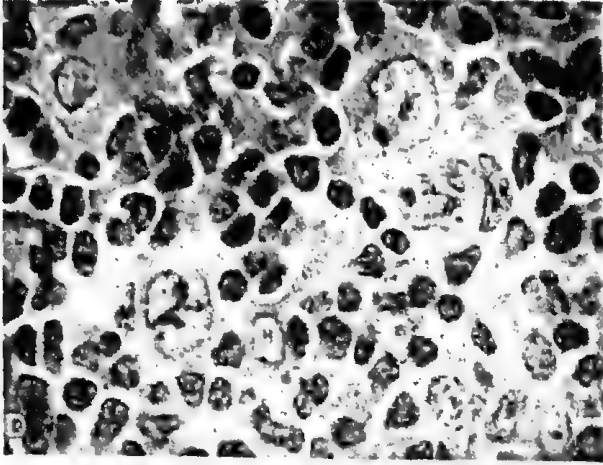
خلية ريد-ستيرنبرغ, الشكل أحادي النواة

تمتلك الخلايا الجوبية (المشاهدة في النوع الفرعي المصلب العقيدى (تصلب عقيدى)) أنوية دقيقة متعددة الفصوص ذات ثنيات (مطوية) وكمية وافرة من السيتوبلازما الباهتة والتي غالبا ما تتخرب عند تحضير المقاطع (تحديدا في عملية القطع), تاركة النواة لوحدها في حفرة تدعى بالجوب.

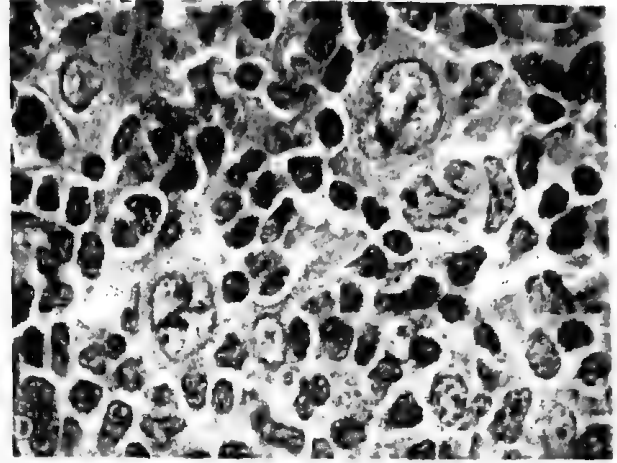


خلية ريد-ستيرنبرغ, الشكل الجوبي

تعتبر الاشكال اللمفاوية-المنسجية (الخلايا اللمفاوية والمنسجات) (نوع من البالعات الكبيرة)) ذات الانوية عديدة الضيقة الضيقة والنويات الغير واضحة مع السيتوبلازما الوفيرة بشكل معتدل مميزة للنوع الفرعي سيطرة (غلبة) الخلايا اللمفاوية.



Reed-Sternberg cell, lymphohistiocytic variant



خلية ريد-ستيرنبرغ، الشكل اللمفاوي المنسجي

4.3 Subtypes of Hodgkin Lymphoma

4.3.1 Nodular Sclerosis

4.3.1.1 Typical Clinical Features

This is the most common form of HL, constituting 65-70% of cases.

Usually a stage I or II disease.

It has a propensity to involve the lower cervical, supraclavicular, and mediastinal lymph nodes.

Frequent mediastinal involvement.

Equal occurrence in males and females (F = M).

Most patients are young adults.

This subtype is uncommonly associated with EBV.

The prognosis is excellent.

4.3 الأنواع الفرعية للمفوما هودجكن

4.3.1 المصلب العقيدى (تصلب عقيدى)

4.3.1.1 الملامح السريرية النموذجية

يعتبر الشكل الأكثر شيوعاً للمفوما هودجكن، مشكلاً حوالي 65-70% من مجمل الحالات.

يصنف عادة كمرض يتبع للتصنيف المرحلي الأول أو الثاني.

يميل بنسبة عالية لإصابة العقد اللمفاوية الزقية السفلية والعقد اللمفاوية فوق الترقوة والعقد اللمفاوية المنصفية.

تكثر فيه الإصابات المنصفية.

يتساوى فيه معدل الإصابة بين الذكور والإناث.

أغلب المصابين به في سن الشباب.

يعتبر هذا النوع الفرعي مرتبطاً بشكل غير شائع بفيروس إبشتاين-بار.

يتمتع بإنداز ممتاز.

4.3.1.2 Morphology and Immunophenotype

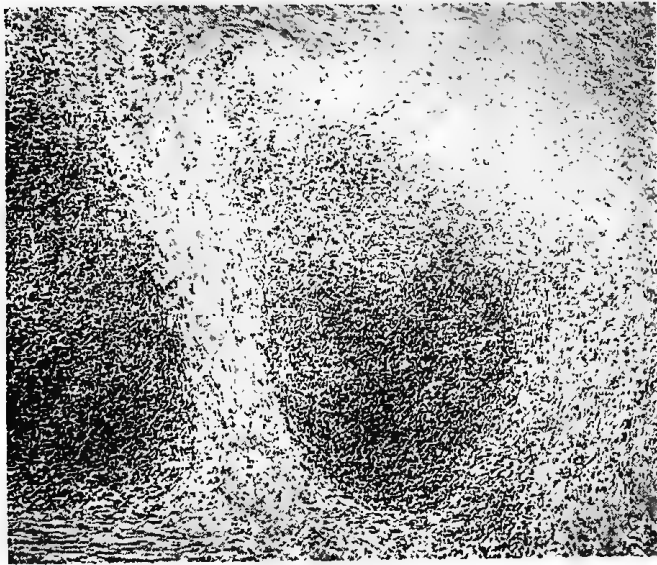
It is characterized by:

- The presence of lacunar variant Reed-Sternberg cells.

- The deposition of collagen in bands that divide involved lymph nodes into circumscribed nodules.

The Reed-Sternberg cells are found in a polymorphous background of T cells, eosinophils, plasma cells and macrophages.

The Reed-Sternberg cells in this and other "classical" HL subtypes have a characteristic immunophenotype; they are positive for, CD15, and CD30, negative for other B-cell markers, T-cell markers, and CD45 (leukocyte common antigen).



A low-power view shows well-defined bands of pink, acellular collagen that subdivide the tumor into nodules.

4.3.1.2 الدراسة الشكلية والنمط الظاهري المناعي

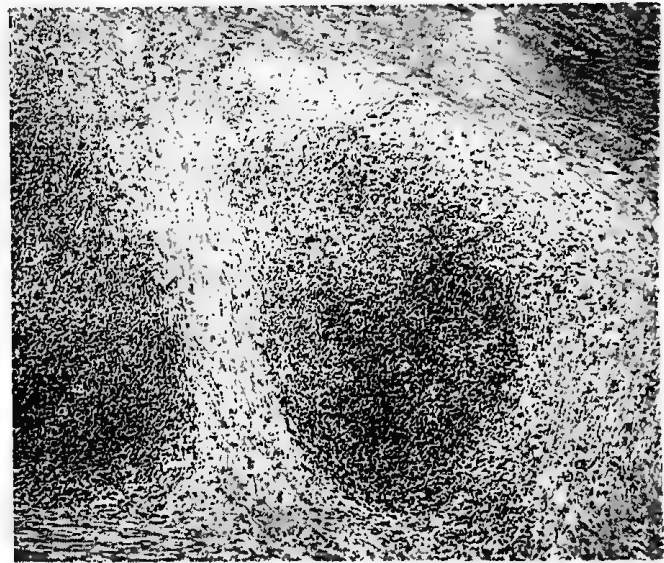
يمتاز بـ:

- وجود الشكل الجوبي لخلايا ريد-ستيرنبرغ

- ترسب الكولاجين في مجموعات على شكل أشرطة تقسم العقد اللمفاوية المصابة إلى عقيدات متحددة.

تتواجد خلايا ريد-ستيرنبرغ على خلفية (أرضية) متعددة الأشكال مكونة من الخلايا الثانوية والحمضات والخلايا البلازمية والبالعات الكبيرة.

تتمتع خلايا ريد-ستيرنبرغ في هذا النوع وغيره من الأنواع الفرعية التقليدية للمفوما هودجكن بنمط ظاهري مناعي مميز؛ حيث تكون إيجابية للـ CD15 و CD30، وسلبية لغيرها من واسمات الخلايا البائية والثائية و CD45 (مستضد الخلايا البيضاء الشائع).



مظهر بعدسة منخفضة التكبير يظهر أشرطة زهرية محددة المعالم للكولاجين اللاخوي الذي يقسم الورم إلى عقيدات.

4.3.2 Mixed Cellularity

This form of HL constitutes about 20-25% of cases.

it is more likely to be associated with older age, systemic symptoms such as night sweats and weight loss.

50% present as stage III or IV disease.

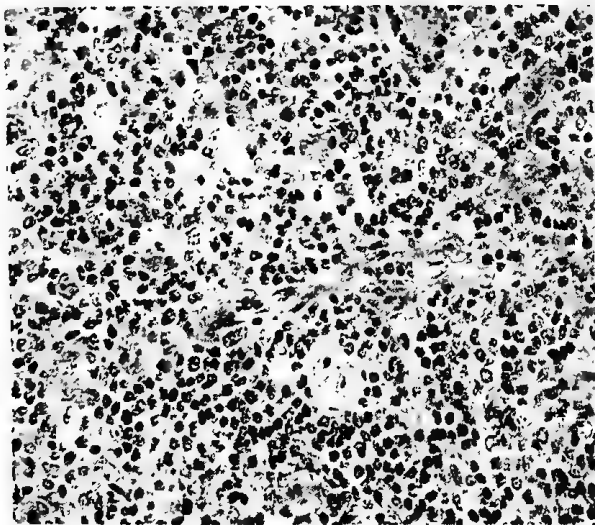
It is more common in males.

Background infiltrate rich in T lymphocytes, eosinophils, macrophages, plasma cells; admixed with diagnostic Reed-Sternberg cells.

The Reed-Sternberg cells are infected with EBV in about 70% of cases.

The immunophenotype is identical to that observed in the nodular sclerosis type. RS cells CD15+, CD30+; 70% EBV+

Nonetheless, the overall prognosis is very good.



4.3.2 المختلط الخلايا (خلوية مختلطة)

يشكل هذا النوع الفرعي للمفوما هودجكن حوالي 20-25% من مجمل الحالات.

إنه لمن الشائع أن يكون مترافقا مع التقدم في العمر وأن يتظاهر بأعراض جهازية كالتهرق الليلي وفقدان الوزن.

تتظاهر 50% من الحالات كمرض يتبع للتصنيف المرحلي الثالث والزابع.

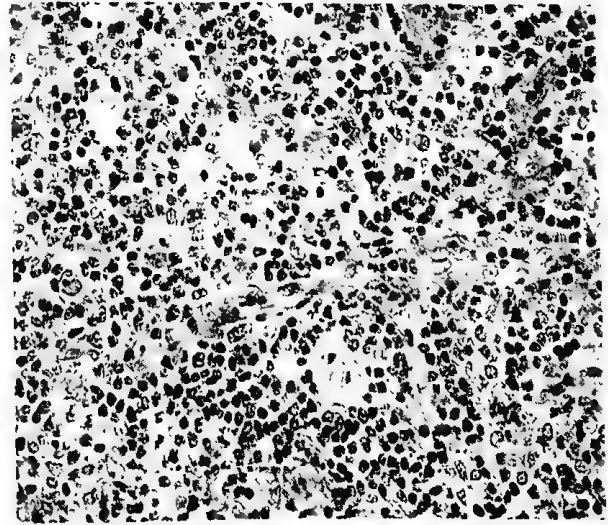
يعتبر أكثر شيوعا عند الذكور منه عند الإناث.

إن الزشيجة المكونة للخلفية (الأرضية) غنية بالخلايا اللمفاوية الثانية، والحمضات، والبالعات الكبيرة، والخلايا البلازمية ممزوجة مع خلايا ريد-ستيرنبرغ.

تصاب خلايا ريد-ستيرنبرغ بالعدوى بفيروس إبشتاين-بار في 70% من الحالات.

يتطابق النمط الظاهري المناعي لذلك المشاهد في النوع الفرعي المصلب العقيدى (تصلب عقيدى)، حيث تكون خلايا ريد-ستيرنبرغ إيجابية مع CD15 و CD30 ومع EBV في 70% من الحالات.

وبالرغم من ذلك، فإن الإنذار الكلي يبقى جيدا جدا.



A diagnostic, binucleate Reed-Sternberg cell is surrounded by reactive cells, including eosinophils (bright red cytoplasm), lymphocytes, and histiocytes.

خلية ريد-ستيرنبرغ ثنائية النواة مشخصة، ومحاطة بالخلايا المتفاعلة التي تتضمن الحمضات (ذات سيتوبلازما حمراء فاتحة) والخلايا اللمفاوية والمنسجات (نوع من البالعات الكبيرة).

4.3.3 Lymphocyte-Rich Type

This is an uncommon form of classical HL in which reactive lymphocytes make up the vast majority of the cellular infiltrate.

It is more common in males; tends to be seen in older adults.

This entity is distinguished from the lymphocyte predominance type by the presence of frequent mononuclear variants and diagnostic Reed-Sternberg cells with a "classical" immunophenotypic profile.

It is associated with EBV in about 40% of cases and has a very good to excellent prognosis.

4.3.3 النوع الغني بالخلايا اللمفاوية

يعتبر شكلاً غير شائع للمفوما هودجكين، حيث تشغل الخلايا اللمفاوية المتفاعلة الغالبية العظمى من الزئبقية الخلوية.

يمتاز بكونه شائعاً أكثر عند الذكور، كما تكثر مشاهدته مع التقدم في العمر.

يتم تمييز هذا الكيان (النوع) عن سيطرة (غلبة) الخلايا اللمفاوية بالوجود المتكرر للأشكال أحادية النواة وخلايا ريد-ستيرنبرغ المشخصة مع نمط ظاهري مناعي تقليدي.

يكون هذا النوع مترافقاً مع فيروس إبشتاين-بار في حوالي 40% من الحالات ويمتاز بإنذار يتراوح بين جيد جداً وممتاز.

4.3.4 Lymphocyte-Depletion Type

Uncommon; more common in older males, HIV-infected individuals, and in developing (nonindustrialized) countries; often presents with advanced stage and systemic symptoms.

the overall outcome is somewhat less favorable than in the other subtypes.

It is characterized by a paucity of lymphocytes and a relative abundance of Reed-Sternberg cells or their pleomorphic variants.

The immunophenotype of the Reed-Sternberg cells is identical to that seen in other classical types of HL.

The Reed-Sternberg cells are infected with EBV in over 90% of cases. RS cells are CD15+, CD30+; most EBV+

4.3.4 النوع المستنفذ للخلايا اللمفاوية

يمتاز هذا النوع من لمفوما هودجكين بكونه غير شائع؛ ويزداد شيوعه عند الذكور المتقدمين في السن، والأفراد المصابون بالعدوى بفيروس عوز المناعة البشري، وفي الدول النامية (الغير صناعية)؛ والتي غالباً ما يتظاهر المصابين فيها بمرحلة متقدمة من المرض مع أعراض جهازية.

تعتبر الحصيلة النهائية للمرض غير مرغوبة مقارنة بالأنواع الفرعية الأخرى.

يتميز هذا النوع بندرة الخلايا اللمفاوية فيه مع وفرة نسبية في خلايا ريد-ستيرنبرغ أو أنواعها متعددة الأشكال المختلفة.

كما يتطابق النمط الظاهري المناعي لخلايا ريد-ستيرنبرغ في هذا النوع مع ذلك المشاهد في الأنواع التقليدية الأخرى للمفوما هودجكين.

تكون خلايا ريد-ستيرنبرغ مصابة بالعدوى بفيروس إبشتاين-بار في أكثر من 90% من الحالات، كما تكون إيجابية لـ CD15 و CD30 ومعظم EBV.

4.3.5 Nonclassical variant Lymphocyte Predominance Type

This uncommon "nonclassical" variant of HL accounts for about 5% of cases..

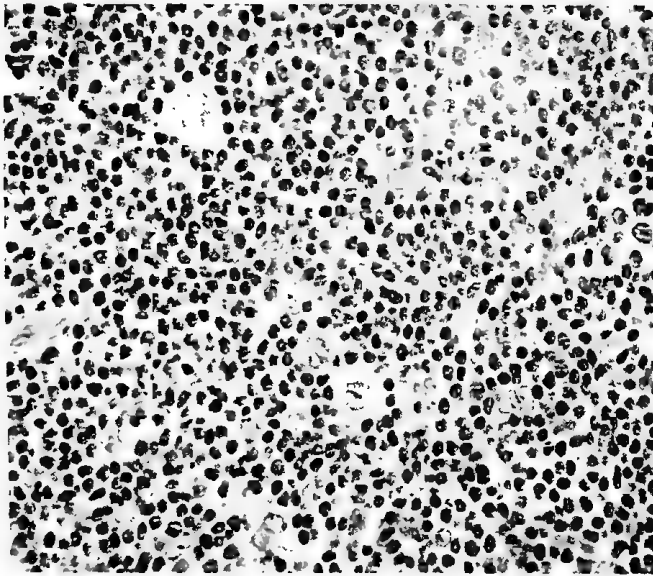
"Classical" Reed-Sternberg cells are usually difficult to find. Instead, this tumor contains so-called L&H (lymphocytic and histiocytic) variants, which have a multilobed nucleus resembling a popcorn kernel ("popcorn cell").

Eosinophils and plasma cells are usually scant or absent.

L&H variants express B-cell markers typical of germinal-center B cells, such as CD20 and are usually negative for CD15 and CD30.

In 3-5% of cases, this type transforms into a tumor resembling diffuse large B-cell lymphoma.

EBV is not associated with this subtype.



Notice the popcorn cell.

4.3.5 الشكل الغير تقليدي وهو النوع الذي تسيطر (تغلب) فيه الخلايا اللمفاوية

يشكل هذا النوع الغير كلاسيكي والغير شائع للمفوما هودجكن حوالي 5% من مجمل الحالات.

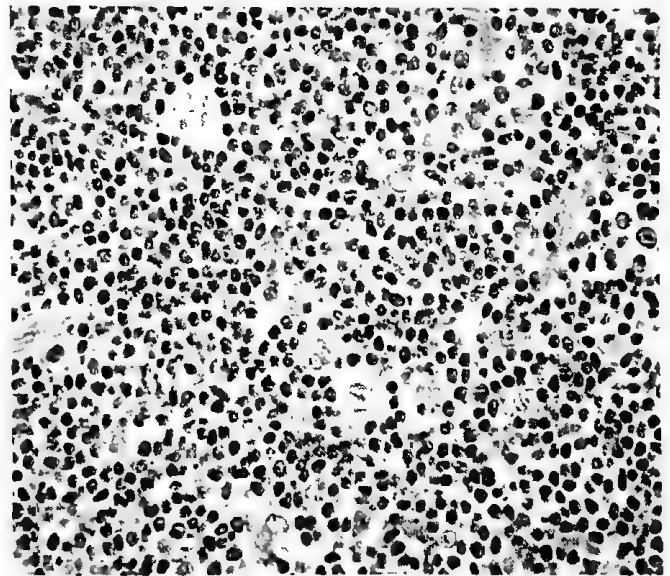
يصعب العثور على خلايا ريد-ستيرنبرغ التقليدية، وعوضاً عن ذلك يحوي ما يعرف بـ L&H (الخلايا اللمفاوية والمنيجية) الأشكال اللمفاوية-المنيجية، والتي تمتلك أنوية عديدة الفصوص مشابهة لنواة حبة الفشار ("خلية الفشار").

إن الخلايا البلازمية والحمضات عادة ما تكون قليلة أو غائبة.

إن تعبير الأشكال L&H لواسمات الخلايا البائية هو ذاته التعبير النموذجي للخلايا البائية في المراكز المنتشرة مثل CD20، وتكون سلبية لكل من CD15 و CD30.

يتحول هذا النوع في حوالي 3-5% من الحالات إلى ورم يمثل Diffuse Large B-cell Lymphoma.

لا يترافق هذا النوع الفرعي مع فيروس إبشتاين-بار.



لاحظ خلية الفشار.

A majority of patients are males, usually younger than 35 years of age, who typically present with cervical or axillary lymphadenopathy.

Mediastinal and bone marrow involvement is rare.

In some series, this form of HL is more likely to recur than the classical subtypes, but the prognosis is excellent.

4.4 Clinical Features

HL most commonly present as painless lymphadenopathy.

Patients with the nodular sclerosis or lymphocyte predominance types tend to present with stage I-II disease and are usually free of systemic manifestations.

Patients with disseminated disease (stages III-IV) or the mixed-cellularity or lymphocyte depletion subtypes are more likely to have constitutional symptoms, such as fever, night sweats, and weight loss.

Cutaneous anergy resulting from depressed cell-mediated immunity is seen in most cases.

The mix of factors released from Reed-Sternberg cells may contribute to immune dysregulation.

The spread of HL is remarkably stereotyped: nodal disease first, then splenic disease, hepatic disease, and finally involvement of the marrow and other tissues.

Because of this behavior, radiation therapy can be curative for persons with early-stage disease.

Thus, the staging of HL not only determines the prognosis, but also guides therapy.

يمثل الذكور غالبية المرضى، وعادة ما يكونون دون الـ 35 من العمر، ويتظاهرون في الحالة العادية بضخامة العقد اللمفاوية الرقبية والإبطية.

إن امتداد الإصابة لنقي العظم والمنصف أمر نادر.

لوحظ في بعض الحالات أن هذا النوع من لمفوما هودجكن يتمتع باحتمالية نكس عالية مقارنة مع الأنواع الفرعية التقليدية، ولكن يبقى إنذاره ممتازاً.

4.4 الملامح السريرية

تتظاهر لمفوما هودجكن بشكل أكثر شيوعاً بضخامة عقد لمفاوية غير مؤلمة.

يتظاهر المرضى المصابون بالنوع المصلب العقيدى (تصلب عقيدى) أو بالنوع الذي تغلب فيه الخلايا اللمفاوية بعرض يتبع للتصنيف المرحلي الأول أو الثاني الذي يكون عادة خالياً من التظاهرات الجهازية.

المرضى المصابون بالشكل المنتشر من المرض (الذي يتبع للتصنيف المرحلي الثالث أو الرابع) أو بالأنواع الفرعية المختلط الخلايا (خلوية مختلطة) أو المستنفذ للخلايا اللمفاوية هم أكثر عرضة للإصابة بأعراض بنوية كالحرق والتعرق الليلي وفقدان الوزن.

يشاهد الاستعطال الجلدي، التاجم عن المناعة الخلوية المثبطة، في أغلب الحالات.

قد يساهم المزيج من العوامل المفردة من قبل خلايا ريد-ستيرنبرغ في اضطراب التنظيم المناعي.

إن انتشار لمفوما هودجكن يخضع لنمط معين بشكل لافت للنظر، حيث تبدأ الإصابة في العقد متبوعة بأذية طحالية وكبدية، ثم تشمل الإصابة نقي العظم والأنسجة الأخرى.

وبفضل هذا السلوك النمطي في الانتشار فإن استخدام العلاج الشعاعي قد يشفي المصابين في المراحل المبكرة من المرض.

وبذلك يكون التقييم المرحلي للمفوما هودجكن موجهاً للخطة العلاجية كما ذكرنا في البداية، فضلاً عن كونه محدداً للإنذار.

Staging involves physical examination, radiologic imaging of the abdomen, pelvis, and chest, and biopsy of the bone marrow.

Systemic treatment is preferred whenever the staging is equivocal.

Clinical Staging of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas (Ann Arbor Classification)	
Stage	Distribution of Disease
I	Involvement of a single lymph node region (I) or a single extra-lymphatic organ or site (IE).
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm alone (II) or localized involvement of an extra-lymphatic organ or site (IIE).
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm without (III) or with (IIIE) localized involvement of an extra-lymphatic organ or site.
IV	Diffuse involvement of one or more extra-lymphatic organs or sites with or without lymphatic involvement.
All stages are further divided on the basis of the absence (A) or presence (B) of the following symptoms: unexplained fever, drenching night sweats, and/or unexplained weight loss of greater than 10% of normal body weight.	

With current treatment protocols, tumor stage rather than histologic type is the most important prognostic variable.

The cure rate of patients with stages I and IIA is close to 90%.

Even with advanced disease (stages IVA and IVB), disease-free survival at 5 years is 60-70%.

Progress in the treatment of HL has created a new set of problems. Long-term survivors of chemotherapy and radiation therapy have an

يتضمن التقييم المرحلي الفحص الجسدي والتصوير الشعاعي للبطن والحوض والصدر بالإضافة إلى خزعة من نخاع العظم.

تفضل المعالجة الجهازية في حال غموض أو عدم وضوح التقييم المرحلي.

التقييم المرحلي السريري للمفوما هودجكن والمفومات اللاهودجكنية (تصنيف أن آر بور المرحلي)	
المرحلة	توزع المرض
I	إصابة منطقة عقد لمفاوية وحيدة (I) أو عضو/موقع خارج الجهاز اللمفاوي (IE).
II	إصابة منطقتا عقد لمفاوية أو أكثر لوحدهما في الجانب ذاته من الحجاب الحاجز (II) أو إصابة موضعية لعضو/موقع خارج الجهاز اللمفاوي (IIE).
III	إصابة مناطق العقد اللمفاوية في كلا جانبي الحجاب الحاجز بدون (III) أو مع (IIIE) إصابة موضعية لعضو/موقع خارج الجهاز اللمفاوي.
IV	الإصابة المنتشرة لعضو/موقع واحد أو أكثر خارج الجهاز اللمفاوي مع أو بدون الإصابة اللمفية.
يمكن تقسيم المراحل السابقة أيضا إلى (A) بناء على وجود أو غياب (B) بناء على غياب الأعراض التالية: حمى غير مفسرة، تعرق ليلي، غزير و/أو فقدان وزن غير مفسر لأكثر من 10% من وزن الجسم.	

بالنظر إلى بروتوكولات العلاج الحالية، يمكننا القول بأن التقييم المرحلي للورم بدلا من تقييمه نسبيًا، هو المتغير الأكثر أهمية في تحديد الإنذار.

إن معدل الشفاء لمرضى المرحلتين الأولى والثانية A قريب من الـ 90%.

حتى في المراحل المتقدمة من المرض (المرحلتان الرابعة A والخامسة B)، فإن معدل البقاء على قيد الحياة دون أمراض لمدة 5 سنوات يصل لـ 60-70%.

وقد أوجد التقدم في علاج لمفوما هودجكن مجموعة جديدة من المشاكل إذ أضحي الناجون من المعالجة الكيميائية والشعاعية طويلة الأمد معرضون بشكل أكبر لخطر الإصابة بسرطانات ثانية، حيث تتصدر

Myelodysplastic syndromes, AML, and lung cancer head the list, but also included are NHL, breast cancer, gastric cancer, sarcoma, and melanoma.

Most of the risk of solid tumors is attributable to radiation therapy, which has also been linked to pulmonary fibrosis and accelerated atherosclerosis.

The risk of breast cancer is particularly high in females treated with radiation to the chest during adolescence.

Alkylating chemotherapeutic drugs seem to be responsible for the increased risk of AML and myelodysplasia.

Fortunately, newer combinations of chemotherapeutic drugs and more judicious use of radiation therapy seem to largely avoid these complications and are equally curative.

متلازمات خلل التصنع النقوي و ابيضاض الدم النقوي الحاد وسرطان الزئفة القائمة التي تشمل كذلك اللمفومات الالاهودجكية وسرطان الثدي والمعدة والفرن والورم الميلانيني.

ينسب خطر الإصابة بالأورام الضلبة للمعالجة الشعاعية، والتي بدورها تم ربطها مع التليف الزئوي وتسارع حدوث التصلب العصيدي.

إن خطر الإصابة بسرطان الثدي مرتفع بشكل خاص عند الإناث اللواتي تلقين علاجاً شعاعياً في منطقة الصدر أثناء مرحلة المراهقة.

يظهر أن أدوية المعالجة الكيميائية المؤكدة مسؤولة عن الخطر المتزايد لايبيضاض الدم النقوي الحاد و خلل التصنع النقوي.

ولحسن الحظ، يبدو بأن التراكيب الجديدة من أدوية المعالجة الكيميائية والاستخدام الحكيم للمعالجة الشعاعية تساعد على تجنب حدوث هذه الاختلاطات بشكل كبير، وهي شافية بالقدر ذاته.

ترجمة وإعداد الطالب فراس خليل خانه

د. لينا غبرو

UTERUS

• **Anatomy:** The uterine corpus (body) is smaller than the cervix at birth and during childhood, but increases rapidly in size after puberty.

• The endometrium is composed of glands and stroma.

— It is thin at birth, when it consists of a continuous surface of cuboidal epithelium that dips to line a few sparse tubular glands.

— **After puberty**, it thickens. The superficial two thirds, the "**zona functionalis**," responds to hormones and is shed with each menstrual phase. The deepest third, the **basal layer**, is the germinative portion and with each cycle regenerates a new functional zone.

— The myometrium is composed of tightly interwoven bundles of smooth muscle that form the wall of the uterus.

• Inflammation

• The endometrium and myometrium are relatively resistant to infections, primarily because the endocervix normally forms a barrier to ascending infection.

الرحم

• الناحية التشريحية: جسم الرحم اصغر من العنق عند ولادة الانثى في الطفولة ولكن سرعان ما يكبر عند البلوغ.

• بطانة الرحم: مؤلفة من غدد ولحمة، تكون دقيقة عند الولادة، تتألف من سطح مستمر لخلايا ظهارية مكعبة والتي تنغرس للأسفل لتشكل غدد أنبوبية قليلة.

• بعد البلوغ تتنخن (الثلثين السطحيين) في المنطقة الوظيفية استجابة للهرمونات وتتنكس مع كل طمث، (الثلث العميق) المنطقة القاعدية يولد منطقة وظيفية جديدة مع كل دورة.

• عضلية الرحم مكونة من حزم عضلية متداخلة بشكل كبير وقوي لتكون جسم الرحم.

• الرحم محمي من الإلتان وذلك لأن بطانة العنق تشكل حاجز ضد الإلتان الصاعد.

- Thus, although chronic inflammation in the cervix is an expected and frequently insignificant finding, it is of concern in the endometrium, excluding the menstrual phase.

Acute Endometritis

- Is uncommon and limited to **bacterial infections** that arise after delivery or miscarriage.
- **Retained products of conception** are the usual predisposing influence; the causative agents include group A hemolytic streptococci, staphylococci, and other bacteria.
- The inflammatory response is chiefly limited to the **interstitium** and is entirely **nonspecific**.
- Removal of the retained gestational fragments by curettage, accompanied by **antibiotic therapy**, is promptly followed by remission of the infection.

- **Chronic Endometritis** Occurs in the following settings:
1. in postpartum or post-abortion patients with retained gestational tissue;

- مع ذلك فإن التهاب المزمن للعنق متوقع و متكرر الحدوث ولكن يثير الاهتمام عند انتقاله للبطانة الرحمية (باستثناء الطمث)

Acute التهاب باطن الرحم الحاد

- endometritis: غير شائع (يعكس التهابات عنق الرحم) ويعزى إلى العدوى البكتيرية بعد الوضع والإجهاض العفوي، بقايا المحصول الحملية تؤهب للإصابة، والعوامل المهمة: المجموعة A من العقديات والعنقوديات، والاستجابة التهابية محصورة في النسيج الخلالي وغير نوعية.

- إن إزالة الأجزاء الحملية الباقية بالكورتاج مع إعطاء المضادات يؤدي إلى إقلال العدوى.

Chronic التهاب باطن الرحم المزمن

- endometritis: (أهم مسبب له هو الكلاميديا) يحدث في الظروف التالية:

- 1- بعد الوضع أو الإجهاض وذلك عند بقاء أنسجة من محصول الحمل.

2. in women with intrauterine contraceptive devices; ICD

3. in women with tuberculosis, either from miliary spread or, more commonly, from drainage of tuberculous salpingitis.

4. The chronic endometritis in all these cases is secondary to another underlying cause.

- In about 15% of cases no cause is obvious, yet **plasma cells** (which are not present in normal endometrium) are seen together with **macrophages** and **lymphocytes**.

- Some women with this so-called nonspecific chronic endometritis have gynecologic complaints such as **abnormal bleeding**, **pain**, **discharge**, and **infertility**.

- **Chlamydia** may be involved and is commonly associated with both acute (e.g., polymorphonuclear leukocytes) and chronic (e.g., lymphocytes, plasma cells) inflammatory cell infiltrates. The organisms may or may not be successfully cultured.

- Importantly, **antibiotic therapy** is indicated because it may prevent other sequelae (e.g., salpingitis).

2- عند وضع اللولب ICD .

3- السل إما بسبب الإصابة الدخنية أو

التهاب الملحققات السلي .

4- ناتج عن سبب مستبطن آخر.

- لا يوجد سبب واضح في 15% من الحالات مع وجود رشاحة من البالعات واللمفاويات و الخلايا البلازمية .

- البعض يكون لديهم مشاكل نسائية أخرى كالعقم والالتهب والتزف .

- الكلاميديا شائعة التورط ولا سيما انها تترافق مع الرشاحة الحادة والمزمنة ولكن من الصعب زراعتها (والعصيات الأخرى بشكل عام).

- تستطع الصادات وذلك لمنع أي عقابيل أخرى مثل التهاب الملحققات العضال الغدي .
- التهاب الملحققات العضال الغدي

Adenomyosis is the presence of **endometrial glands and stroma** within the myometrium.

- The most clinically significant correlation between symptoms of pain, **dysmenorrhea** or **menorrhagia** and **pathologic** finding of adenomyosis, occurs if the glands are **at least 2 to 3 mm** beneath the endometrial myometrial junction.

- Adenomyosis is more likely to be symptomatic the **more deeply** it penetrates the myometrium.

- Pain occurs as foci of **adenomyosis** enlarge when blood is entrapped during menses.

- One fifth of all uteri removed at surgery show some adenomyosis.

PATHOLOGY: The myometrium discloses small, soft, tan areas, some of which are **cystic**.

Over time, the uterus may also become **enlarged from cyclic bleeding** into these foci.

- Microscopic examination reveals glands lined by proliferative to inactive endometrium and surrounded by **endometrial stroma** with varying degrees of fibrosis.

Adenomyeosis : هو وجود غدد بطانة الرحم

مع اللحمية ضمن العضل الرحمي.

- أهم الأعراض السريرية: الألم - عسرة الطمث

- غزارة الطمث (هام)

الموجودات المرضية: غدد أسفل ب 2-3 سم على الأقل من الوصل البطاني العضلي .

- تزداد الأعراض مع زيادة عمق الغدد المنغرسمة في العضل.

- والألم يحدث على شكل نوبات. تتضخم

الغدد المنغرسمة في العضل عندما يتجمع الدم فيها عند الطمث .

1/5 من الأرحام المستأصلة جراحيا يبدي

عضال غدي المصل حيث يبدي مناطق صغيرة و

قد تكون كيسية مع الوقت وقد تتضخم مع

التزف الدوري في هذه البؤر (أهم شي انو الغدد

هون ما بتتغير مع الدورة الطمثية) يعني الغدد

مالن وظيفيات) بعكس الانتباز البطاني

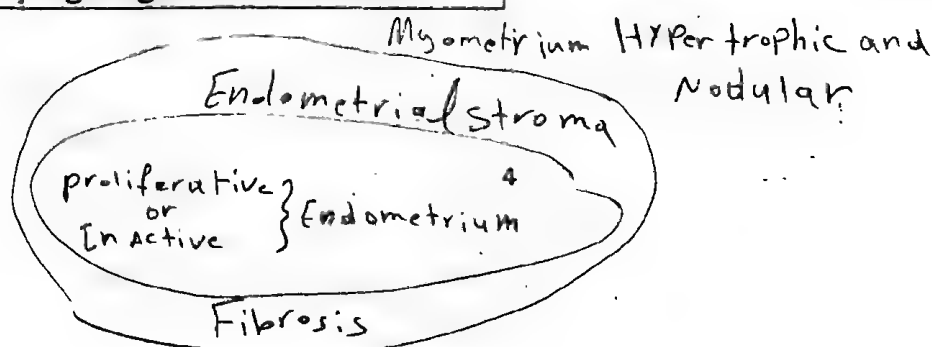
(الرحمي).

بالفحص المجهرى: توجد غدد مبطنة ببطانة

الغدد الطبيعية وتكون تكاثرية أو غير فعالة

محاطة بلحمية مع درجات مختلفة من التليف .

1/5



• **Secretory changes are rare** except during pregnancy or in patients treated with progestins.

• Often myometrium nearby is locally hypertrophic and nodular.

• Extension of hyperplastic or neoplastic endometrium from the endometrial functionalis into adenomyotic foci may occur.

• **Endometriosis**: is the presence of endometrial tissue outside of the uterus. It most commonly consists of both endometrial glands and stroma, but rarely consists only of endometrial stroma.

• It occurs in the following sites, in descending order of frequency:

- Ovaries;
- Uterine ligaments;
- Rectovaginal septum;
- Pelvic peritoneum;
- Large and small bowel and appendix;

Mucosa of the cervix, vagina, and fallopian tubes; and laparotomy scars.

• Endometriosis is an important clinical condition; it often causes infertility, dysmenorrhea (painful menstruation), pelvic pain, and other problems.

• التغيرات الإفرازية نادرة ولكن توجد في الحمل عند المعالجة بالبروجيستيرون والعضل المحيط يكون مفرط التنسج وعقدي.

endometrial } Hyperplastic
Functionalis } or
Neoplastic } adenomyotic
& Endometrium } Foci

• الانتباز الرحمي Endometriosis (الغدد):

فعالة (هون) هو وجود بطانة رحمية خارج الرحم ومكونة من غدد ولحمة ولكن نادراً ما تكون مكونة من لحمة فقط.

المواقع الشائعة مرتبة من الأكثر إلى الأقل

شيوياً: المبيض، الأربطة الرحمية، الحاجز المستقيم المهبلي، البريتوان الحوضي، الأمعاء والزائدة، مخاطية العنق والمهبل و أنبوب فالوب. وندوب فتح البطن... ولا تظهر خلايا تشبه الآفة الحبيبية.

• الانتباز البطاني هو أمر سريري مهم.. لأنه قد يسبب العقم أو ألم عند الطمث أو ألم حوضي أو مشاكل أخرى.

3/4
6
4th

- The disorder is principally a **disease of women in active reproductive life**, most often in the **third and fourth decades**, affecting approximately **10% of women**.

- Uncommonly, endometriosis can show features (metastasis and invasion) similar to malignant tumors.

- When these features are present they often contribute to significant complications. For example, invasion of the muscular wall of the bowel can result in intestinal symptoms.

- **Morphology:** The foci of endometriosis respond to both extrinsic cyclic (ovarian) and intrinsic hormonal stimulation with periodic bleeding.

- This produces nodules with a **red-blue to yellow-brown appearance** on or just beneath the **mucosal and/or serosal surfaces** in the site of involvement.

- When the disease is extensive, organizing hemorrhage causes extensive **fibrous adhesions** between tubes, ovaries, and other structures and obliterates the pouch of Douglas.

• وهذا الاضطراب يحدث بشكل اساسي عند النساء في سن النشاط التناسلي.. وغالبا في العقدتين الثالث والرابع وتصاب به حوالي 10% من السيدات.

- بشكل غير شائع الانتباز البطاني يمكن أن تظهر ميزات (نقائل وغزو) مشابهة للأورام الخبيثة.

- عندما تكون موجودة فهذا يؤدي إلى اختلاطات واضحة مثل أعراض معوية ناجمة عن غزو الجدار العضلي.

- شكليا: تستجيب هذه البطانة لكل من الهرمونات المبيضية والنخامية مع نزف دوري (لسائل) ذات لون ازرق محمر إلى بني مصفر على المخاطية او تحت المخاطية وذلك حسب مكانها.

- عندما تكون كبيرة ويكون النزف منتظم قد تسبب التصاقات ليفية بين الأقنية والمبيض و غيرها من البنى وحتى سد جيب دوغلاس .

• The ovaries may become markedly distorted by large cystic masses (3 to 5 cm in diameter) filled with brown fluid resulting from previous hemorrhage; these are often referred to clinically as **chocolate cysts**.

• Aggressive forms of endometriosis can infiltrate tissues and cause **fibrosis and subsequent adhesions**.

• **Clinical signs and symptoms** usually consist of **severe dysmenorrhea, dyspareunia** (pain with intercourse), and pelvic pain due to the intrapelvic bleeding and periuterine adhesions.

• **Pain on defecation** indicates rectal wall involvement, and **dysuria** results from involvement of the serosa of the bladder.

• **Intestinal disturbances** may appear when the small intestine is affected

• **Menstrual irregularities** are common, and infertility is the presenting complaint in 30% to 40% of women.

• In addition, though **uncommon**, malignancies can develop in this setting, suggesting that endometriosis contains "at-risk" epithelium.

• المبايض تصبح غريبة الشكل وتحوي على كتلة كيسية بقطر 3-5 سم مملوءة بسائل بني ناتج عن نزوف سابقة ويشار لها بالكيسة الشوكولاتية (يعني ال endometriosis) ضمن المبيض يسمى كيسة شوكولاتية هام) الشكل العدواني ممكن أن يرتشح الى النسيج ويؤدي إلى التصاقات.

• الأعراض والعلامات السريرية : عسرة طمث شديدة وعسرة والم جماع (هام) dyspareunia وذلك ل نزف داخل لحوض والتصاقات حول الرحم.

• ألم التغوط يشير إلى التصاقات جدار المستقيم وعسرة تبول ناجم عن التصاقات مصلبة بالمثانة.

• والاضطرابات المعوية تظهر عندما تصاب الأمعاء الدقيقة.

• اضطرابات الطمث والعقم شائعة، وعدم الخصوبة تشكل 40% و 30% من الشكايات.

• الخبايا ممكن أن تتطور وهذا يقترح أن الانتباز الرحمي يحوي على ظاهرة عالية الخطورة.

• **Endometrial polyp:**

Endometrial polyps are **exophytic masses** of variable size that project into the endometrial cavity.

▪ They may be found at **any age**, but are most frequent around and **shortly after the menopause**. They are present in about 15–20% of women.

▪ They may be **single** or **multiple** and are usually **sessile**, measuring from **0.5 - 3 cm** in diameter, but are occasionally large and **pedunculated**.

▪ They may also expand the cervical canal and present at the **external cervical os**.

▪ Polyps may be asymptomatic or may cause **abnormal bleeding** if they **ulcerate** or **undergo necrosis**.

▪ There is an increased incidence of endometrial polyps with HRT usage, either estrogen-only HRT or combined preparations.

▪ They have been observed in association with the administration of **tamoxifen**. This drug is often used in the therapy of breast cancer due to its anti-estrogenic activity on the breast. However, tamoxifen has **weak estrogenic effects in the endometrium**.

• بوليپ باطن الرحم endometrial polyp:

كتلة خارجية التثبيت ذات حجم متغير تبرز ضمن الرحم.

• تظهر في أي عمر ولكن تميل للتطور بعد فترة قصيرة من انقطاع الطمث وتصيب حوالي 20-50% من النساء. (البوليپ لا يستجيب للبروجسترون)

• يمكن أن تكون واحدة أو متعددة وعادة تكون لاطئة ولكن يمكن أن تكون ذات سوية وكما تبلغ 0.5-3 سم قطراً يمكن أن تبرز عبر الفوهة الخارجية للعنق (الشكل المعنق)

• يمكن أن تكون لاعرضية أو قد تسبب نزف عندما تتقرح وتتنخر، وتزداد احتمالية الإصابة بها عند العلاج ب HRT.

• (hormone replacement therapy) وذلك سواء ان احتوت الوحدة على الاستروجين او البروجيستيرون او كلاهما.

• كما لوحظ تصاحبها مع المداواة بال tamoxifen وهو دواء يستعمل في علاج سرطان الثدي لما يملكه من تأثير مضاد للاستروجين على الثدي ولكنه يملك تأثير استروجيني ضعيف على البطانة.



Polyp → asymptomatic (1/100 bleeding)
Hyperplasia → bleeding common

• The histological features of a polyp, not all of which are present in every case, include the following:

1. Polypoid pieces of tissue lined by epithelium on three sides.
2. Most commonly the glands within polyps are **hyperplastic or atrophic** (in postmenopausal women).

3. the stroma is composed of spindle (fibroblast-like) cells, contains abundant extracellular connective tissue, and has large **blood vessels with thick walls.**
4. but The glands and stroma of the polyp are **unresponsive to progesterone stimulation** and retain their integrity throughout the menstrual cycle.

• Endometrial polyps **are not ordinarily precancerous**, but Rarely up to 0.5% harbor adenocarcinoma. the performance of a hysterectomy should be considered.

• **Endometrial Hyperplasia**: an important cause of abnormal bleeding, is defined as an increased proliferation of the endometrial glands relative to the stroma, resulting in an **increased gland-to-stroma ratio** when compared with normal proliferative endometrium.

• الصفات النسيجية (لا يشترط وجودها كلها في كل الحالات): وهي:

1- القطع البوليبيدية (من النسيج) تكون مغطاة بظهارة من جوانبها الثلاثة.

2- بشكل عام معظم الغدد البوليبيدية

تكون إما مفرطة التصنع أو لا

تصنعية وخصوصا عند النساء في

من الحكمة (اليأس)

3- اللحمية مكونة من خلايا مغزلية (شبه

مولدات الليف) ونسيج ضام كثيف

مع أوعية كبيرة ثخينة الجدار.

4- اللحمية والغدد لا تستجيب

للبروجسترون (هام) وتحافظ على

تماسكها خلال الدورة الشهرية.

• وليس من الاعتيادي ان تكون البوليبيديات حالة

ما قبل سرطانية ولكن 0.5% تحمل خطر

السرطانة الغدية واجراء استئصال الرحم

يجب ان يؤخذ بعين الاعتبار.

• فرط تصنع باطن الرحم Endometrial

hyperplasia: وهو سبب هام لحدوث النزف

الشديد ويعرف بازدياد تكاثر الغدد بالنسبة

للحمية وهذا يؤدي إلى ازدياد معدل الغدد إلى

اللحمية إذا ما قورنت مع البطانة الطبيعية.

Hyperplasia = $\frac{\text{gland}}{\text{stroma}}$



- Endometrial hyperplasia deserves special attention because of its relationship with **endometrial carcinoma**.

Clinicopathologic and epidemiologic studies have supported the **malignant potential** of endometrial hyperplasia and the concept of a continuum of proliferative glandular lesions culminating, in some cases, in carcinoma.

- Molecular studies have confirmed this relationship, since endometrial hyperplasia and carcinoma **share specific molecular genetic alterations**.

- Endometrial hyperplasia is associated with **prolonged estrogen stimulation** of the endometrium, which can be due to **anovulation**, **increased estrogen production** from **endogenous sources**, or **exogenous estrogen**.

Thus, conditions associated with hyperplasia include

- **Obesity,**
- **Late Menopause**
- **Polycystic ovarian disease** (including stein-leventhal syndrome),
- **Functioning granulosa cell tumors of the ovary,**

- يحتاج هذا الداء إلى اهتمام خاص بسبب علاقته مع سرطان باطن الرحم (هام).

الدراسات السريرية المرضية والوبائية تدعم الدور الخبيث لفرط تصنع باطن الرحم و تسلسل الحوادث للآفات مفرطة التصنع و تحولها في بعض الحالات إلى سرطانية.

- والدراسات الجزيئية تؤكد هذه العلاقة بين السرطانية و فرط التصنع ل باطن الرحم حيث تبين اشتراكهما بنفس الخصائص والتبدلات الجينية الحديثة.

- وهذه الحالة تتصاحب مع زيادة التنبيه بالاستروجين للبطانة وذلك بسبب عدم أو لإباضة وازدياد الاستروجين سواء من مصدر داخلي أو خارجي.

- مجموعة الحالات التي تصاحب فرط التصنع:

- السمنة
- تأخر سن اليأس
- أمراض المبيض متعدد الكيسات (بما فيهم متلازمة شتاين ليفينثال)
- أورام الخلايا الحبيبية الوظيفية في المبيض

- Excessive cortical function (cortical stromal hyperplasia),
- Prolonged administration of estrogenic substances (estrogen replacement therapy).

HRT

• These are the same influences postulated to be of pathogenetic significance in some endometrial carcinomas.

- Morphology: Based on architectural and cytologic features, endometrial hyperplasia is divided into four major categories:
- **Hyperplasia Without Cytologic Atypia**

1. Simple hyperplasia without atypia,

- also known as **cystic or mild hyperplasia**,
- is characterized by glands of various sizes and irregular shapes with cystic dilatation.
- There is a mild increase in the gland-to-stroma ratio. The epithelial growth pattern and cytology are similar to those of proliferative endometrium, although mitoses are not as prominent.

- فرط وظيفية قشر الكظر

HRT -

باطن الرحم. شكلياً:

تقسم إلى أربع أنواع (اعتماداً على بنية النسيج و اللحمية):

بدون اللانمطية (بسيطة ومعقدة)
مع اللانمطية (بسيطة (نادرة) ومعقدة).

1- فرط تصنع بدون لانمطية

simple hyperplasia without a (بسيطة)

typia : ويعرف بفرط التصنع الحقيقي أو

الكيسي. يتميز ب: غدد متنوعة الحجم مع

أشكال غير منتظمة وتوسعات كيسية .

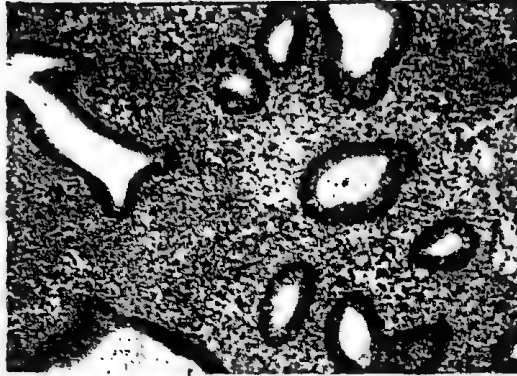
• هناك زيادة طفيفة في معدل الغدد إلى اللحمية

كما ان نمط النمو مشابه لما في بطانة الرحم في

الطور التكاثري ، ومظاهر الانقسام غير

مسيطر.

— These lesions uncommonly progress to adenocarcinoma (approximately 1%) and largely reflect a response to persistent estrogen stimulation.



Glands
① number
② size

2. Complex hyperplasia without atypia

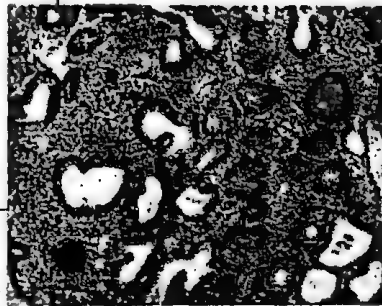
- shows an increase in the number and size of endometrial glands, **marked gland crowding**, and **branching of glands**.
- As a result, the glands may be crowded **back-to-back** with little intervening stroma and **abundant mitotic figures**.
- However, the glands remain distinct and nonconfluent, and the epithelial cells remain **cytologically normal**.
- This class of lesions has about a **3%** progression to carcinoma, lower than that of simple hyperplasia with atypia.

• لا تتطور عادة إلى سرطانة غدية (احتمال التطور 2%) وتمزى إلى الاستجابة للتنبية المستمر بالاستروجين .

2- فرط التصنع المعقد بدون لانمطية

complex hyperplasia without a typia

- يظهر زيادة في عدد الغدد وحجمها (زحام في الغدد) وتفرعها.
- وبالنتيجة، تزدحم الغدد بشكل ظهر لظهر مع لحمية بنية قليلة ومظاهر انقسامية مسيطرة، ولكن الغدد تبقى متميزة عن بعضها وغير متماكة والخلايا الظهارية تحافظ على بنيتها الطبيعية.
- هذا الصنف يحمل 3% خطر التحول إلى سرطانة، وذلك أخفض من فرط التصنع البسيط مع اللانمطية.



3. Simple atypical hyperplasia (very rare)

- is uncommon. Architecturally it has the appearance of simple hyperplasia, but there is **cytologic atypia** within the glandular epithelial cells, as defined by loss of polarity, vesicular nuclei, and prominent nucleoli.

- Approximately 8% of such lesions progress to carcinoma.

• **Complex atypical hyperplasia:** has considerable morphologic overlap with **well-differentiated endometrioid adenocarcinoma**, and an accurate distinction between complex hyperplasia with atypia and cancer **may not be possible without hysterectomy**.

• It has been found that approximately **23% -48%** of women with a diagnosis of complex hyperplasia with atypia have **carcinoma** when a hysterectomy is performed shortly after the endometrial biopsy or curettage.

• In one study, in which women with complex hyperplasia with atypia were treated with progestin therapy alone, **50%** had persistent disease, **25%** recurred, and **25%** progressed to carcinoma.

3- فرط التصنع البسيط مع اللانمطية

(نادر) simple atypical hyperplasia: غير

شائع ، بنيويا يبدو كفرط التصنع البسيط ولكن هناك لانمطية خلوية و التي تتسم بفقدان القطبية، الأنوية الحويصلية والنويات البارزة.

هذه الآفات تحمل 8% خطر للتحويل إلى سرطانية .

• فرط التصنع المعقد اللانمطي complex atypical hyperplasia : (هال نوع مهم)

له تداخل شكلي كبير مع السرطانية الغدية جيدة التمايز والتمييز الدقيق بينهما قد يكون غير ممكن بدون استئصال الرحم.

• وجد أنه حوالي 23-48% من النساء مع الآفة السابقة لديهن سرطانية وذلك عند استئصال الرحم مباشرة بعد الخزعة والكشط.

• في دراسة أخرى وجد أن النساء اللواتي شخص لديهن الآفة السابقة وعولجن بالبروجستين لوحده 50% لديهن مرض مستمر و 25% نكس المرض بعد شفاء و 25% تحول إلى سرطانية.

- Currently, complex hyperplasia with atypia is managed by **hysterectomy** or, in young women, a trial of progestin therapy and close follow-up. The low rate of regression usually requires the removal of the uterus.

- **Endometrial carcinoma** is the most common invasive neoplasm of the female genital tract and the fourth most frequently diagnosed cancer in women in the USA. In Worldwide, approximately **150,000 cases** are diagnosed each year, making endometrial carcinoma the **fifth most common cancer in women**.

- The incidence of endometrial cancer varies widely throughout the world. The highest rates occur in **North America and Europe**, whereas rates in developing countries and Japan are four to five times lower.

- The incidence is also about **twice as high in whites** compared to blacks. However, the proportion of endometrial cancer related deaths is **higher in blacks** due to a relative increase in the incidence of high-risk endometrial carcinoma in the black population.

- حالياً العلاج هو باستئصال الرحم ولكن عند الشابات يمكن العلاج بالبروجستين مع المراقبة الحذرة ، عندما تكون معدل تراجع المرض قليل فإن ذلك يستطع استئصال الرحم.

- سرطان باطن الرحم endometrial

- carcinoma : يعد التشوه الغازي الأكثر شيوعاً في الطرق التناسلية الأنثوية ورابع من حيث التشخيص في الولايات المتحدة و على مستوى العالم ، يقدر بان هناك 150×100000 حالة تشخص سنويا ذلك يجعل السرطانة الرحمية تحتل المركز الرابع عند النساء.

- الحدوث يتنوع عبر العالم وتتصف أميركا الشمالية واوروبا 2 بمعدل حدوث أعلى بين البلدان النامية (العالم الثالث) واليابان يملك معدل حدوث أخفض بخمس مرات من ذلك.
- كما أن العرق الأبيض أعلى إصابة من الأسود.

- ولكن معدل الوفاة بسرطانة الرحم هو أعلى عند العرق الأسود وذلك لزيادة حدوث سرطانة عالية الخطورة عند العرق الأسود.

- The reason for this is not well understood but access to and **quality of health care** as well as **genetics** are considered possible factors

Classification:

- Based on **clinicopathologic**, **immunohistochemical** and **molecular genetic** features, endometrial carcinoma can be broadly divided into two major categories, referred to as **type I** (endometrioid carcinoma) and **type II** (non-endometrioid carcinoma).

• Type I endometrioid carcinomas

- about (80%–85%) of endometrial carcinomas, are often preceded by **endometrial hyperplasia**, precursors and are associated with **estrogenic stimulation**.
- They occur mainly in **pre- or perimenopausal** women and are associated with **obesity**, **hyperlipidemia**, **anovulation**, **infertility** and **late menopause**.
- Typically, most endometrioid carcinomas are **confined to the uterus** and follow a **favorable course**.

- سبب ذلك غير مفهوم تماماً ولكن نوعية الصحة والجينات عوامل مفسرة ممكنة

التصنيف:

- اعتماداً على الخصائص المرضية السريرية و المناعية النسيجية و الجينية الجزئية يمكن تصنيف السرطان إلى نوعين هما:

1- السرطانة شبه الرحمية (شبه

البطانة الرحمية) 2-

السرطانة لاشبه الرحمية

النمط الأول : سرطانة شبه الرحمية

endometrial carcinoma: تشكل حوالي 85-90%

من سرطانة الرحم وغالباً تسبق بفرط

تصنع (التي تشكل طليعة لها) (أي ينشأ على

أرضية فرط تصنع) وتترافق مع تنبيه

بالاستروجين.

• وتحدث قبل أو حول سن الحكمة وتتصاحب

مع السمنة، ارتفاع الشحوم للدم، الاإباضية،

العقم، سن اليأس المتأخر.

• بشكل عام معظم السرطانة شبه الرحمية

تنحصر في الرحم وكما أن مسير المرض يميل

لصالح المريض (انذاره جيد).

• **type II nonendometrioid carcinomas:**

- about **10-15%** of endometrial carcinomas, arising occasionally in endometrial polyps or from precancerous lesions in **atrophic endometria** (endometrial "intraepithelial" carcinoma).
- are **not associated with estrogen stimulation** or hyperplasia,
- readily **invade myometrium** and vascular spaces and are highly **lethal**.
- The molecular alterations of endometrioid (type I) carcinomas are different from those of the nonendometrioid (type II) carcinomas.

النمط الثاني: سرطانة لاشبه الرحمية

nonendometrioid carcinomas: تشكل 10-

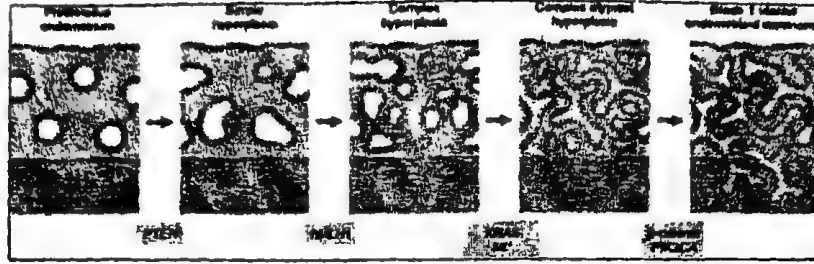
15% من الحالات ، وهي سرطانة مصلية جليمية وتنشأ على أرضية بوليب أو آفة ما قبل سرطانة (ضمور الظهارة الرحمية) أو ما يسمى سرطانة ضمن الظهارة .

• لا تترافق مع التنبيه الاستروجيني او فرط التصنع، تغزو بسرعة العضلية الرحمية وهي قاتلة بمعدلات إماتة مرتفعة.

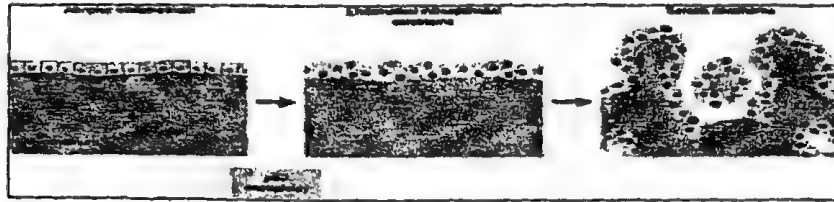
• التبدلات الجزيئية للنمط الأول مختلفة عنها في النمط الثاني.

(هاد الجدول مهم كثير).

Feature	Type I	Type II
Unopposed estrogen	Present	Absent
Menopausal status	Pre- and perimenopausal	Postmenopausal
Precursor lesion	Atypical hyperplasia	Endometrial intraepithelial Carcinoma in atrophic endometria / polyps
Tumor grade	Low	High
Myometrial invasion	Variable, often minimal (Superficial)	Variable, often deep
Histologic subtypes	Endometrioid	Serous and clear cell
Behavior	Indolent	Aggressive
Genetic alterations	PTEN mutation Microsatellite instability K-ras mutation	P53 mutation



Schematic diagram depicting the development of type I endometrial carcinoma arising in the setting of hyperplasia.



Schematic diagram of the development of type II endometrial carcinoma.

شكلياً :

• النمط الأول: عيانياً: إما أن تكون السرطانة موضعة أو بوليبيية أو منتشرة على سطح البطانة كاملة.

• الانتشار يحدث بالغزو المباشر للعضلية الرحمية ومع استمرارية الغزو يتم دعم الانتشار للبني خارج الرحم.

• الانتشار في الأربطة العريضة يؤدي إلى كتل مجسوسة.

• وهذا النمط مؤلف من خلايا غدية بالكامل و يشكل 80-85% من سرطانة الرحم وذلك كمظهر نسيجي.

- **Morphology of endometrioid adenocarcinoma (Type I)**
- On gross inspection, endometrial carcinoma can be either a **localized polypoid tumor** or a **diffuse tumor** involving the endometrial surface
- Spread generally occurs by **direct myometrial invasion** with **eventual extension** to the **periuterine** structures by direct continuity.
- Spread into the **broad ligaments** may create a palpable mass.
- This type of endometrial cancer is composed entirely of glandular cells and is the most common histologic variant (80%–85%).

- The FIGO system divides this tumor into three grades on the basis of the ratio of glandular to solid elements, the latter signifying poorer differentiation

— **Grade 1: Well** differentiated; almost only neoplastic glands, with minimal (5%) solid areas

— **Grade 2: Moderately** differentiated; mostly glands and less than half solid tumor

— **Grade 3: Poorly** differentiated; large (50%) areas of solid tumor

- **Histologic subtypes of endometrioid adenocarcinoma**

1. **Endometrioid adenocarcinoma, with squamous differentiation:**

- One third of endometrial ¹/₃ carcinomas contain squamous cells as well as glands.

If the squamous element shows only minimal atypia, the tumor is a well-differentiated adenocarcinoma with squamous differentiation.

— If the squamous element appears malignant, the tumor known as adenosquamous carcinoma.

بحسب نظام فيجو FIGO system يقسم الورم إلى ثلاث درجات وذلك اعتماداً على نسبة الغدد إلى البنى المصمطة (الصلبة):

1- الدرجة الأولى : جيدة التمايز 95% غدد أو

أكثر، وأقل من 5% كتل مصمطة .

2- الدرجة الثانية : متوسطة التمايز الغدد

50% أو أكثر، 50% كتل مصمطة.

3- الدرجة الثالثة: 50% أو أقل غدد، 50%

أو أكثر كتل مصمطة.

تحت أنواع النسيجية للسرطان شبه الرحمية:

1- سرطانة غدية شبه رحمية مع تمايز نحو

الخلايا المسطحة

Endometrioid adenocarcinoma with

squamous differentiation : ثلث

السرطانات الرحمية تحوي على خلايا

مسطحة بالإضافة إلى الغدد.

إذا كانت الخلايا الرصفية قليلة اللانمطية فإن

الورم يعرف باسم: سرطانة غدية جيدة

التمايز مع تمايز نحو المسطحات well-

differentiated adenocarcinoma with

squamous differentiation

عندما تكون الخلايا المسطحة خبيثة يسمى

الورم ب سرطانة غدية مسطحة

adenosquamous carcinoma

2. **Villoglandular carcinoma**

- is a variant of endometrioid carcinoma that displays a **papillary** architecture in which the papillary fronds are composed of a **delicate fibrovascular core** covered by **columnar cells**

- In all other respects, women with these tumors are similar to patients with **low-grade endometrioid carcinoma**.

3. **ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA, SECRETORY TYPE:**

- It is an **extremely well-differentiated** but otherwise typical **endometrial adenocarcinoma**.

- Large subnuclear vacuoles of glycogen in some cases are **due to progesterone stimulation** and may be seen in only one of several serial specimens.

- It has the most favorable prognosis.

• **NONENDOMETRIOID CARCINOMA (Type II)**

- They are **aggressive** as a group, and **histologic grading** is **not clinically useful** or separately diagnosed, all cases being considered **high grade**.

2- السرطانة الغدية الزغابي: هذا الشكل

يظهر بنية حليمية على شكل حبال
حليمية ومكونة من لب وعائي ليفي
مغطى بظهارة عمودية.

• من النواحي الأخرى، ويعد هذا الشكل
سرطانة منخفضة الدرجة.

3- النمط المفرز: الشكل متميز للغاية من
السرطانة، وبنفس الوقت نموذجي
لسرطانة الرحم الغدية.

• هناك فجوات غليكوجينية تحت النواة وذلك
بسبب التنبه للبروجيستيرون ولا يشاهد إلا في
واحد من سلسلة من العينات.

• الإنذار جيد للغاية .

النمط الثاني: هذا النمط عدواني ، التصنيف
النسيجي غير نافع سريرياً والتشخيص وجميع
الحالات تعتبر درجة عالية.

1. Serous adenocarcinoma

- histologically resembles, serous adenocarcinoma of the ovary.
- An in situ form has been termed "serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma" within a background of atrophic endometrium.
- Serous carcinoma originally was described as having thick, short papillae,
- The cells covering the papillae are cuboidal or rhomboid shaped and contain abundant granular eosinophilic cytoplasm and show marked cytologic atypia and abnormal mitotic figures.
- Psammoma bodies are encountered in a third of cases. $\frac{1}{3}$
- Serous carcinoma is an aggressive form of endometrial cancer has a propensity for deep myometrial and lymphatic invasion.
- It also have a higher incidence of cervical and lower uterine segment involvement. It often shows transcervical spread to peritoneal surfaces.



2. Clear cell adenocarcinoma

- is a tumor of older women.

1- السرطانة الغدية المصلية serous

adenocarcinoma : نسيجياً يشبه

السرطانة الغدية المصلية للمبيض.

• والشكل الموضع يعرف بسرطانة مصلية

رحمية ضمن الظهارة serous Endometrial

Intraepithelial Carcinoma وذلك على خلفية

ضمور للظهارة الرحمية. تتصف بحليمات

قصيرة وثخينة والخلايا التي تغطيها مكعبة

الشكل أو تشبه مسامير النعل وتحتوي على

ميتوبلازما حمضية حبيبية ويوجد لانمطية و

اشكال انقسامية شاذة. الاجسام الرملية

(بساموما) تصادف في ثلث الحالات ، وبعد هذا

الشكل عدواني له ميول نحو الغزو للعضلة

الرحمية العميقة والجهاز اللمفاوي.

• يتوضع بشكل مرتفع على حساب القطعة

السفلية والعنق ويميل للانتشار عبر البوق نحو

سطوح البريتوان .

Serosal

2- سرطانة غدية ذات الخلايا الراقدة Clear

cell adenocarcinoma : يحدث عند

النساء المسنات.

- It contains large cells with abundant cytoplasmic glycogen ("clear cells") or cells with bulbous nuclei that line glandular lumina ("hobnail cells").

- Serous and clear cell carcinomas have poor prognoses.

3. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor MMMTs):

- consist of endometrial adenocarcinomas with malignant changes in the stroma.

- The stroma tends to differentiate into a variety of malignant mesodermal components, including muscle, cartilage, and even osteoid.

- The epithelial and stromal components are presumably derived from the same cell, a concept supported by immunohistochemical and molecular studies.

- MMMTs occur in postmenopausal women and present with postmenopausal bleeding.

• ويحتوي خلايا كبيرة مع غليكوجين غالب داخل الخلية ، ونواة بصلية الخلايا تشبه مسامير النعل ، وهذا الشكل وسابقه تعد بيئة الانذار.

3- الغرن السرطاني Carcinosarcoma

(malignant mixed mesodermal tumor

MMMTs) (ورم الأروم المتوسط المختلط

الخبث): (هون الغدد واللحمة خبيثات)

هو متكون من سرطانة غدية ظهارية

للرحم مع تغيرات خبيثة في اللحمة.

• اللحمة تميل إلى أن تتمايز إلى عناصر من

الأرومة المتوسطة مثل العضلات و

الغضاريف وحتى العظم.

• العنصرين اللحوي والظهاري يشتق من

الخلايا نفسها (على ما يبدو) ويدعم هذا

الافتراض بدراسات كيميائية مناعية

وجزيئية.

• يحدث الورم عند النساء بعد سن اليأس و

يسبب نزف ما بعد سن اليأس.

• Prognostic Factors of Endometrial Carcinoma

• Clinical Factors

• Age, race, and socioeconomic status are prognostic factors in endometrial cancer.

• Younger women tend to have lower-grade and less invasive tumors, but age remains an important independent risk factor.

• Some studies have shown that African-American women have a higher proportion of high-grade tumors and less favorable histologic subtypes and tend to present with higher-stage tumors compared to white women

• Histologic Grade:

• is highly correlated with other prognostic factors such as age, stage, and depth of myometrial invasion, so its prognostic utility must also be examined in multivariate analyses.

• In such studies, the significance of histologic grade in the prediction of survival or recurrence is diminished after adjustment for the other factors, suggesting that grade primarily provides information about the probability of local or disseminated spread of tumor.

• عوامل مؤثرة في إندثار السرطانة

سريياً: العمر، العرق، الحالة الاجتماعية والاقتصادية.

• الشباب يميل لديهن لحدوث سرطانة قليلة الدرجة وأقل غزو ولكن يبقى العمر عامل خطورة مستقل.

• بعض الدراسات أظهرت ان النساء الأمريكيات الأفارقة لديهن نسبة أعلى من أورام عالية الدرجة وأنماط نسيجية أقل سلامة ويراجعون الطبيب في مرحلة أسوأ من البيضات.

• نسيجياً: ترتبط الدرجة النسيجية مع العوامل الإنذارية الأخرى كالعمر والعرق وعمق الغزو للعضلية الرحمية ، ولتأكيد الإنذار يجب إجراء فحوصات متعددة.

في بعض الدراسات ، أهمية الدرجة النسيجية في توقع البقايا أو النكس أهملت وذلك بتعديل العوامل الأخرى ، وهذا يرجح أن الدرجة تعطي معلومة مبدئية حول إمكانية انتشار الموضع او المعيم للورم.

Surgical-Pathological Staging (FIGO Staging)

- The stage reflects the extent of disease at the time of diagnosis. It is useful to determine **prognosis** and **plan treatment** as well as to provide a standardized method of reporting data among different investigators.
- Complete staging requires **hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy**, as well as **assessment of the pelvic and para-aortic lymph nodes**.
- Myometrial Invasion Effective in 2009, FIGO staging of endometrial carcinoma limited to the uterine corpus (stage I) is divided into those that are confined to the endometrium or involve the **inner half** of the myometrium, which are **stage IA**, and those involving **more than half** the uterine wall thickness, which are **stage IB**.

المراحل المرضية الجراحية (مقياس FIGO):

- المرحلة تعكس مدى انتشار الورم وقت التشخيص ، هذا مهم لتحديد الإنذارو المعالجة (هام)، يعطى مبدأ عام لمعطيات المشاهدة للعديد من الاستقصاءات.
- لتحديد المرحلة بشكل تام يجب استئصال الرحم والملحقات من الجانبين وتقييم العقد اللمفاوية حول الأبرو وفي الحوض.
- في ال 2009 وبحسب FIGO فإن الغزو للعضلة الرحمية من قبل سرطانة باطن الرحم وذلك في حدود جسم الرحم هو مرحلة 1 التي قسمت إلى قسمين IA حيث السرطانة منحصرة في البطانة او تغزو النصف الداخلي من العضل الرحمي، بينما IB حيث السرطانة قد غزت أكثر من نصف الثخانة .

Stage I	Tumor confined to the corpus uteri
IA	No Or less than half myometrial invasion
IB	Invasion equal to or more than half of the myometrium
Stage II	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor
IIIA	Tumor invades the serosa of the corpus uteri and/or adnexae
IIIB	Extension to pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney
IIIC	Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes

IIIC1	Positive pelvic lymph nodes
IIIC2	Positive para- aortic lymph node with or without Positive pelvic lymph nodes
IVB	Tumor invasion of bladder and or bowel mucosa and or distant metastases
IVA	Tumor invasion of bladder and or bowel mucosa
IVB	Spread to distant metastases including intra-abdominal metastases and or inguinal lymph nodes

• Steroid Receptors

• The studies that have employed immunohistochemical methods to assess intranuclear receptor content in formalin- fixed paraffin-embedded tumor tissues have demonstrated that **endometrioid carcinomas** frequently express **ER** and **PR** whereas **serous** and **clear cell carcinomas** are usually **negative**.

• In most studies, the presence and quantity of **steroid receptors** have been correlated with **histologic differentiation, FIGO stage, and survival**

• Mesenchymal Tumors of the Uterus

• Leiomyoma

• Is the Most Common Tumor of the Female Genital Tract.

• المستقبلات الستيروئيدية: دراسات استخدمت

الكيمياء المناعية للكشف عن محتوى

المستقبلات النووية وذلك هو محضر مثبت

بالفورمالين و البرافين وكشف أن السرطانة

شبه الرحمية (النمط الأول) يملك تعبير عن ER

PR، بينما السرطانة المصلية وذات الخلايا

الرائقة لا تملك ذلك.

• وجود هذه المستقبلات تؤثر على التمايز

النسيجي، مرحلة FIGO و البقيا.

(ملاحظة: مستقبلات الاستروجين تكون كثيرة في

ال endometrioid ولكنه سلبي ال p53 وهذا

انذار جيد.

أما ال nonmetrioid فيكون سلبي الاستروجين

وايجابي ال p53 وهذا انذار سيئ).

• أورام النسيج الضامة في الرحم:

العضلوم الأملس Leiomyoma: الورم الأكثر

شيوعاً عند الإناث في السيل التناسلي وهي

أورام حميدة من منشأ عضلي أملس.

بسم الله الرحمن الرحيم
 «وَقِيلَ أَزَلَّ وَاعِيَةً»
 «مَعْرُكَةً فَلَا تَسْمَعُ»
 «وَقَدْ رَجَعْتُ»
 «وَدُنِيَ لَهَا»
 «صَدَقَ اللَّهُ الْمَوْلَى»

- Leiomyomas, benign tumors of smooth muscle origin, are colloquially known as "myomas" or "fibroids." Including minute tumors,
- Occur in 75% of women over age 30. They are rare before age 20, and most regress after menopause.
- Although often **multiple**, each tumor is **monoclonal**.
- **Estrogen promotes their growth**, but does not initiate them.
- **PATHOLOGY:**
- **Grossly,**
- leiomyomas are firm, pale gray, whorled and **without encapsulation** They vary from 1 mm to over 30 cm in diameter.
- Their cut surface bulges and borders are smooth and distinct from neighboring myometrium.
- Most leiomyomas are **intramural**, but some are **submucosal** (bulging into the endometrial cavity and appearing in the form of an endometrial polyp), **subserosal** or **pedunculated**. Many, especially larger ones, show areas of degenerative hyalinization that are sharply demarcated from adjacent normal myometrium.

• في الحياة العامة تسمى عضلومات myomas أوليفيات fibroids وقد تدل على أورام صغيرة.

• 75% من النساء بعد سن 30 ونادرة قبل 20 سنة وتراجع كثيراً بعد سن اليأس .

• وغالباً يكون على الرحم أنه متعدد ولكن كل ورم يكون وحيد النسيلة ،

• الاستروجين يدعم نمو الورم ولكن لا يبدأه (يعني الاستروجين ليس السبب في حدوث الورم).

• عيانياً: يبدو متماسكاً وشاحب فضي ، مجذول الشكل بدون تمحفظ يصل حجمها من 10 مم و إلى 30 سم بالقطر.

• بالقطع يبدو السطح منتبج والحدود ملساء تميزها عن النسج المحيط.

• معظمها ضمن الجدار ولكن بعضها تحت المخاطية (النوع الموجود تحت المخاطية يعمل نزوف) متوزعا ضمن جوف الرحم وتظهر على شكل بوليب باطن الرحم ، ممكن أن يكون تحت المصلية أو ذات سويقة، الكبيرة منها تظهر مناطق من تنكس الهياكل والذي يميز بسهولة عن النسيج المحيط.

- **Microscopically,**
- leiomyomas exhibit **interlacing fascicles of uniform spindle cells**, in which **nuclei** are elongated and have blunt ends.
- Cytoplasm is **abundant**, **eosinophilic** and **fibrillar**.
- The cells of leiomyomas and adjacent myometrium are cytologically identical, but leiomyomas are easily distinguished by their circumscription, nodularity and denser cellularity.
- Leiomyomas show little **mitotic activity** (4 mitoses per 10 high-power fields [HPFs]), lack **nuclear atypia** and **geographical necrosis** and have little or no malignant potential.
- **Clinical features:**
- Leiomyomas of the uterus, even when they are extensive, may be asymptomatic.
- The most important symptoms are **abnormal bleeding**, compression of the bladder (urinary frequency), **sudden pain** if disruption of blood supply occurs, and **impaired fertility**.
- **Myomas in pregnant women** increase the frequency of **spontaneous abortion**, **fetal malpresentation**, and **postpartum hemorrhage**.

مجهرياً: تظهر حزم متداخلة من خلايا متماثلة مغزلية الشكل والأنوية متطاولة وذات نهاية مدورة.

- السيتوبلازما كثيفة وحامضية وليفية.
- الخلايا في الورم والخلايا السليمة متماثلة خلوياً ولكن تعبر العضلوم بسهولة يتم كشفها وذلك بسبب شكلها العقدي وخلوبتها الكثيفة.

- العضلوم ذات نشاط انقسامي منخفض (4 انقسامات في hpfs) مع عدم وجود اللانمطية والتنخر ولا يوجد مظاهر خبيثة.
- (هام: لا يمكن لل leiomyoma ان يتحول الى leiomyosarcoma).

المظاهر السريرية: ممكن أن يكون الورم واسع ولكن غير عرضي.

- الأعراض الهامة هي النزف والتكرار اليولي ناجم عن الضغط على المثانة والالم مفاجئ وذلك عند حدوث تمزق وعائي، وضعف خصوبة.

تزيد هذه الأورام عند الحامل احتمال الاجهاض العفوي وسوء مجئ الجنين ونزف بعد الوضع.

- **Malignant transformation** (leiomyosarcoma) within a leiomyoma is extremely rare.

- Large symptomatic leiomyomas are removed by **myomectomy or hysterectomy**.

- **LEIOMYOSARCOMAS**

- These **uncommon** malignant neoplasms arise **de novo** from the myometrium or endometrial stromal precursor cells.

Morphology.

- Leiomyosarcomas grow within the uterus in two somewhat distinctive patterns: **bulky, fleshy masses that invade the uterine wall, or polypoid masses that project into the uterine lumen.**

- On **histologic examination**, they contain a wide range of **atypia**, from those that are extremely well differentiated to highly anaplastic, pleomorphic lesions.

The distinction from leiomyomas is based on **nuclear atypia, mitotic index, and zonal necrosis**.

- With few exceptions, the presence of **10 or more mitoses per 10 high-power (400x) fields** indicates malignancy, particularly if accompanied by **cytologic atypia and/or necrosis**.

- التحول من عضلوم أملس إلى سرطانة عضل أملس نادر.

- الأورام العرضية تستأصل باستئصال العضلوم في الرحم.

- سرطانة العضل الأملس (غرن)

- LEIOMYOSARCOMAS: ورم خبيث غير شائع

- ينشأ على حساب العضل الرحمي أو خلايا

- طليعية في لحمة الظهارة.

- شكلياً: هناك شكلين مميزين نوعاً ما هما: كتلة

- كبيرة لحمية تغزو الجدار الرحمي أو كتل بوليبيدية

- التي تبرر ضمن اللمعة الرحمية مع حواف غير

- منتظمة.

- في الفحص النسيجي هي تحتوي تنوع واسع من

- اللانمطية بدءاً من الآفات جيدة التمايز بشكل

- واضح إلى لا تصنعية أو عديدة الأشكال.

- يتم التمييز عن العضلوم اعتماداً على

- اللانمطية النووية والمشرع الانقسامي والتنخر

- المنطقي (أي نميزها بالتنخر الخلوي واللانمطية

- هام كثير).

- مع بعض الاستقصاءات، موجود 10

- انقسامات في 10 ساحات عالية التكبير (400x)

- تشير إلى الخبائة ولكن إذا ترافق مع لا نمطية

- خلوية وتنخر.

• If the tumor contains **nuclear atypia** or large (epithelioid) cells, 5 mitoses per 10 high-power (400×) fields are sufficient to justify a diagnosis of malignancy.

• Rare exceptions include **mitotically active leiomyomas** in young or pregnant women, and caution should be exercised in interpreting such neoplasms as malignant.

• Leiomyosarcomas are equally common before and after menopause, and have a peak incidence at **40 - 60 years** of age.

• These tumors have a striking tendency to **recur after removal**, and more than half eventually **metastasize** through the bloodstream to distant organs, such as **lungs, bone, and brain**.

• Dissemination throughout the **abdominal cavity** is also encountered.

The 5-year survival rate averages about **40%**:

• The well differentiated lesions have a better prognosis than the anaplastic lesions, which have a 5-year survival rate of only **10% to 15%**

إذا احتوى الورم على لا نمطية نووية أو خلايا ظهارينية ، 5 انقسامات في 10 مساحات عالية التكبير (400×) فإن ذلك عامل لوضع الخباثات.

• ولكن هناك استثناءات نادرة مثل الفعالية الانقسامية للعضلومات عند الحوامل و الشباب ويجب ان ينظر إلى ذلك في التحري عن اختبار الكتلة الخبيثة.

• الغرن العضلي لا يتأثر حدوثه قبل أو بعد سن اليأس وذروة حدوثه في 40-60 سنة.

• هذه الأورام تميل لتتكس بشكل مفاجئ بعد المعالجة (هام) وأكثر من نصف تعطي انتقالات للأعضاء البعيدة مثل الرئة والدماغ والعظم و ذلك عبر الدم (النقائل دموية هام).

• الانتشار إلى الجوف البطني هو مصادف.

• معدل حياة 5 سنوات حوالي 40%.

• الآفات جيدة التمايز أفضل إنذار من اللاتصنع

والتي تملك معدل حياة ل 5 سنوات

بنسبة 10_15%

- **Endometrial stromal tumors:** are rare.
- they are divided into two major categories, based on whether the **tumor margin** is **expansile** or **infiltrating** the **myometrium**.
- 1- **Expansile lesions that do not invade** are **benign stromal nodules**, which have little clinical significance.
- 2- Tumors with infiltrating margins are termed **endometrial stromal sarcomas**. They are divided into two categories:
 - **low-grade sarcomas** (the more common),
 - **High grade sarcomas or Undifferentiated Endometrial Sarcoma**
- **Endometrial Stromal Nodule Clinical**
- Rare and **benign** neoplasm, represents **<25%** of all endometrial stromal tumors
- ~75% occur in **premenopausal women**, average age is 45 years
- Usually present with **abnormal vaginal bleeding**, ~10% are asymptomatic

• أورام اللحمية الظهارية الرحمية : هي نادرة

تقسم إلى قسمين وذلك اعتماداً على حافة

الورم: المتوسع، والمرتشح

1- المتوسع: لا يغزو، هو ورم حميد على شكل

عقيدات ، له أهمية سريرية قليلة.

2- المرتشح: يملك حواف ارتشاحية ويسمى بـ

غرن لحمية الظهارة الرحمية ويقسم إلى :

1- منخفض الدرجة وهو الأكثر شيوعاً

2- عالي الدرجة او ما يعرف بغرن لحمية

ظهارة للرحم الغير متميزة.

• عقيدات لحمية ظهارة الرحم:

سريياً: نادرة ولكن حميدة وتمثل أقل من

25% من كامل أورام لحمية الظهارة الرحمية.

• 75% يحدث قبل سن الحكمة، بمعدل عمر

45 • العرض الأساسي هو نزف مهبلية ولكن

10% من الحالات غير عرضية.

Macroscopic

- Appear grossly as **solitary sharply circumscribed masses of soft consistency and a characteristic yellow-to-orange color**. May be polypoid and protrude into the endometrial cavity.

- Usually **single**, but ~5% of patients have two or more nodules

Microscopic

- they are composed of **uniform, predominantly oval small cells closely resembling those of the endometrial stroma**, which characteristically encircle small vessels that resemble **spiral arterioles**.

- Mitotic activity is usually **low** (<3 mf/10 hpf)

- these cells contain **estrogen and progesterone receptors**, these markers of importance in the identification and differential diagnosis of these tumors

- All stromal nodules reported to date have had a **benign clinical evolution**. Nevertheless, hysterectomy is usually the appropriate therapy because the periphery of the tumor must be thoroughly evaluated to be certain that it is **completely circumscribed and noninvasive**.

عيانياً: يبدو بشكل عقيدة وحيدة ذات حدود

واضحة وقوام ناعم مع لون أصفربرتقالي مميز

لها. قد تكون بوليبية حيث تبرز ضمن جوف الرحم.

• عقدة وحيدة ولكن 5% من الحالات يوجد

عقيدتين أو أكثر.

مجهرياً: مؤلفة من خلايا متماثلة ، بيضوية

تشبه لحمه الظهارة الرحمية ، تحيط بأوعية

صغيرة تشبه الشريانات الحلزونية .

• النشاط الانقسامى قليل (أقل من 3 مظاهر

ضمن كل 10 ساحات مجهرية عالية التكبير).

• تملك الخلايا السابقة مستقبلات لكل من

البروجيسترون والاستروجين ، وذلك مهم جداً

لتحديد التشخيص التفريقى لهذه الأورام.

• جميع العقيدات فى اللحمه المسجلة حتى الآن

تملك تطورا حميد سريريا ، ومع ذلك فإن

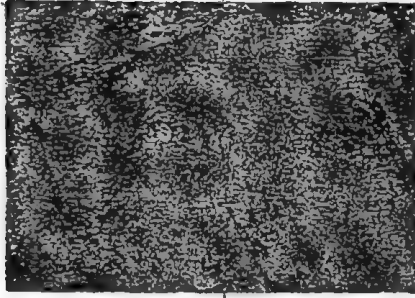
استئصال الرحم هو العلاج المناسب وذلك

لنفي الغزو (وخاصة بعد سن اليأس).

- In occasional cases, usually involving tumors occurring in **young women**, small nodules that can be completely excised by **polypectomy** or **myomectomy** may be treated by local excision rather than hysterectomy.

- Six of the 60 patients reported by Tavassoli and Norris were treated in this fashion and **none had a recurrence**.

- **Endometrial Stromal Sarcoma, Low grade**



Clinical: Presenting symptoms include **abnormal bleeding** and **abdominal pain**

- Characterized by **indolent growth** and **late recurrences**

- Frequently respond to **progestin therapy**.

Macroscopic

- Extensive permeation of the **myometrium** is commonly present but may present as a solitary well-delineated intramural mass.

- في بعض الحالات، وذلك عند الشابات وعند

وجود عقيدات صغيرة يمكن استئصالها

بواسطة عملية استئصال بوليب أو استئصال

عضلوم عوضاً عن استئصال الرحم.

- حيث 6 من 60 مريضة سجلت من

Tavassoli and Norris تم علاجهن بهذه

الطريقة ولم يحدث لديهن نكس.

- غرن لحمة ظاهرة الرحم درجة منخفضة:

سريرياً: عرض القدوم هو النزف والم بطني.

- يتميز بنمو بطيء ونكس لاحقاً ويستجيب

غالباً على العلاج البروجستروني.

عيانياً: هناك تغلغل واسع ضمن العضلية

الرحمية غالباً ولكن يمكن ان توجد كتل

محددة بوضوح ضمن الجدار الرحمي.

Microscopic

- The tumor permeates the myometrium as **irregular tongues of Densely cellular tumor**, composed of uniform oval to spindle.

- significant atypia and pleomorphism> Usually **low mitotic activity**, but **Small vessels and arterioles** resembling endometrial spiral arteries are characteristic

- **Invasion of lymphatic and vascular channels** is a characteristic finding.

Immunoprofile

almost always ER/PR positive

- The extent of tumor, the type of surgical intervention, and, possibly, certain pathologic parameters determine the risk of recurrence.

- The tumor stage is the most significant prognostic factor.

- **Hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy**

is the standard treatment for stage I stromal sarcoma, with debulking of extrauterine tumor performed in more advanced cases.

مجهرياً: الورم يتغلغل في البطانة بشكل أسنة

غير منتظمة من ورم خلوي كثيف، منتظمة

بشكل بيضوي أو مغزلي.

- لانمطية وتغاير شكلية واضحة ومعدل

الانقسام منخفض وهناك أوعية صغيرة تشبه

الأوعية الحلزونية مميزة.

- الغزو للأقنية الوعائية واللمفاوية خاصة

مميزة للورم وغالباً يوجد مستقبلات er/pr

إيجابية.

- انتشار الورم ونوع التدخل الجراحي هي

متحولات مرضية ممكن أن تحدث خطر النكس.

- ولكن مرحلة الورم هي أهم عامل بتحديد

الانذار.

- استئصال الرحم والملحقات ثنائي الجانب:

- هي المعالجة المعيارية لأورام المرحلة الأولى مع

الإزالة الكتلية للأورام خارج الرحم في الحالات

المتقدمة.

- Some gynecologic oncologists remove the adnexa, even in young women, because adnexal spread is not always visible at surgery,
- They generally contain estrogen receptors and the residual tumor cells might be **stimulated by estrogen secreted** by the ovaries, and some studies have suggested **that recurrence is more frequent** when the adnexal structures are conserved

• **high grade endometrial stromal**
Undifferentiated Endometrial Sarcoma
Clinical

- **Aggressive behavior, high mortality rate**
- **Usually does not respond to progestin therapy** in contrast to low grade.
- **Macroscopic**
 • One or more fleshy, gray to yellow polypoid endometrial masses
- **Necrosis and hemorrhage** are often present
- **Microscopic**
 • **Marked cellular atypia and abundant mitotic activity**, often including atypical forms

• بعض اطباء الأورام النسائية يستأصلون

الملحقات - حتى عند الشابات- وذلك لأن

الانتشار للملحقات غير مرئي جراحيا.

• هذه الأورام لديها مستقبلات الاستروجين ،

فإن بقايا الورم ممكن أن تتنبه بالاستروجين

المفرز من المبيض ، فبعض الدراسات اقترحت

ان معدل النكس أعلى عند الإبقاء على

الملحقات.

• غرن لحمة الظهارة الرحمية، درجة عالية

غير متمايضة:

سريريا: سلوك عدواني مع إماتة عالية ، لا

يستجيب على العلاج الهرموني .

عيانياً: لحمي لون أصفر قضي ، بوليب يمكن

أن يكون كتلة واحدة أو أكثر، التنخر والتلف

موجود دائماً.

مجهرياً: لا نمطية واضحة ونشاط انقسامي

كثيف وشاذ.

No spiral Arterioles (☹️)

- Lack the typical growth pattern and vascularity of low grade endometrial stromal sarcoma
- Displace the myometrium in contrast to the infiltrative pattern of low grade endometrial stromal sarcoma
- Most often ER/PR negative.

Differential Diagnosis

- Leiomyosarcoma
- Gestational Trophoblastic Disease :
 - Precursor Lesions
 - Partial Hydatidiform Moles
 - Complete Hydatidiform Moles
 - Malignant Trophoblastic Tumors
 - Choriocarcinoma
 - Placental Site Trophoblastic Tumors
 - Epithelioid Trophoblastic Tumor
- Complete hydatidiform mole
 - Complete hydatidiform mole is caused by abnormal gametogenesis and fertilization.
 - The nuclei of the trophoblastic cells in this disease contain only paternal chromosomes and are, therefore, androgenetic in origin, whereas all cytoplasmic DNA is maternally derived.

• عدم وجود نمط نمو وتوعية كما هو الحال في الأورام منخفضة الدرجة.

• يضغط ويزيح العضلية الرحمية على العكس

من الشكل الحرفي الأورام منخفضة الدرجة.

• لا يوجد مستقبلات ER, PR.

• تشخيص تقريبي: غرن عضلي أملس.

• أمراض الأدمة التغذوية الحملية: أورام

طليعية : رحي عدارية كاملة وجزئية

• أورام الأرومة التغذوية الخبيثة: الظهاروم

المشيحي ، أورام الأرومة التغذوية في موقع

المشيمة ، أورام الأرومة التغذوية الظهارينية.

• الرحي العدارية الكاملة: السبب هو تكون

الأعراس الشاذ واللقاح الشاذ.

• انوية خلايا الأرومة التغذوية تحوي فقط

الصبغيات الأبوية ، المرض من منشأ ذكري ،

بينما الهيبولى من منشأ أمومي.

• In most cases the chromosomal number is normal; **85% of cases are 46,XX and 15% are 46,XY.**

• It has been hypothesized that in the **46,XX** cases, the process is fertilization of an 'empty' ovum with no effective genome by a haploid sperm that duplicates without cytokinesis, whereas in the **46,XY** cases there might be fertilization of the 'empty' ovum by **two haploid sperms** with subsequent fusion and replication.
Clinically

• the is disproportionately large for the stage of pregnancy.

• Serum hCG levels continue to rise after the 14th week, as opposed to the drop typically seen in the course of normal gestation.

• Evidence of **toxemia** of pregnancy (hypertension, edema, albuminuria) is frequently found.

• At the time of the medical consultation there may be **vaginal bleeding**, a sign that the mole has begun to **abort spontaneously**.

• **Grossly:** the complete mole has been typically described as a '**bunch of grapes**', with all or nearly all the villi showing **hydropic degeneration**.

• 85% هو (نمط الصبغي طبيعي) 46xy . و

يفترض انه في مرحلة 46xx ان عملية الالاقح

تمت على بويضة فارغة بدون جينوم من فعل

نطفة وهذه الصيغة والتي تتضاعف بدون

حرائك خلوية ، بينما في الحالة 46xy تم

الالاقح لبويضة فارغة بنطفتين.(بالرحى الكاملة

لايوجد جنين)

• سريريا: ضخامة غير متناسبة مع مرحلة

الحمل، hcg يستمر بالارتفاع حتى 14w على

عكس الطبيعي.

• دليل على الانسمام (ارتفاع الضغط او بيلة

بروتينية او وذمة) غالبا موجودة.

• في الزيارة الطبيعية يتم الكشف عن النزف

المهبلي هذا يدل على اجهاض الرحم عفويا.

عيانيا: توصف الرحي العدارية باسم حبات

العنب مع زغابات كلها او اغلبها متنكسة جزئيا.

• In a hysterectomy specimen, these swollen villi are seen to fill and distend the uterus.

• Characteristically, there are no identifiable embryo, cord, or amniotic membranes.

Microscopically,

• many individual villi have **cisternae**, which are central, acellular, fluid-filled spaces devoid of mesenchymal cells.

• Trophoblast is **hyperplastic** and composed of syncytiotrophoblast, cytotrophoblast and intermediate trophoblast.

• Considerable cellular **atypia** is present.

• Complications of complete mole include **uterine hemorrhage, uterine perforation, trophoblastic embolism** and infection.

The most important complication is **development of choriocarcinoma**, which occurs in about **2%** of patients after the mole has been evacuated.

• The initial therapy of complete mole consists of evacuation of the uterus by curettage. This is followed by sequential quantitative determination of the **β -subunit of hCG**

• في عينات استئصال الرحم نشاهد زغابات منتفخة تملأ الرحم.

• لا يمكن تحديد وجود حبل مشري أو أغشية أمينية.

مجهرية : الزغابات تملك صهاريج والتي هي فراغات مركزية عديمة الخلوية مملوءة بسائل .
• الأرومة المغذية تتألف من الأرومة المغذية الخلوية واللاخلوية وخلايا أرومة متوسطة التمايز مع وجود فرط تصنع بشكل عام. هناك لا نمطية تؤخذ بعين الاعتبار.

• مضاعفات الرحم الكاملة : نزف رحمي، تمزق رحمي، صمة بخلايا الأرومة المغذية وانتان و لكن الاختلاط الأهم هو حدوث ظهاروم مشيمي والذي يحدث في 2% من المرض (هام) وذلك بعد اخراج الرحم .

• المعالجة البدئية هي اخراج الرحم بكشط و يتبع ذلك بقياس كمية β -subunit of hCG

• Up to **20%** of patients require **adjuvant chemotherapy** for persistent disease, judging by stable or rising hCG levels.

• **Partial Hydatidiform Mole**

• Approximately **15–35%** of all moles are of the partial type In contrast to complete mole, the condition is often associated with the **presence of an embryo**.

• Partial hydatidiform mole is a distinct form of mole that almost **never evolves into choriocarcinoma**.

• Partial hydatidiform moles have **69 chromosomes (triploidy)**, of which **one haploid set is maternal and two are paternal**.

• This abnormal chromosomal complement results from fertilization of a **normal ovum (23,X)** by two normal spermatozoa, each with 23 chromosomes, or a single spermatozoon that failed meiotic reduction and has **46 chromosomes**.

• The fetus associated with a partial mole usually **dies after 10 weeks' gestation**, and the mole is aborted shortly thereafter. Thus, **fetal parts may be present**.

• **PATHOLOGY:** Partial moles have **two populations of chorionic villi**.

• 20% من المرضى يحتاج معالجة كيميائية

مساعدة عند استمرار المرض وللتحكم

بمستويات hcg .

• الرحي العذارى الجزئية: تشكل تقريبا 15-

35% من حالات الرحي ما يميزها هو وجود

الجنين (هام).

• الرحي الجزئية لا يتحول إلى ظهاروم مشيمي .

هذه الرحي ثلاثية الصيغة الصبغية 69

صبغي (هام) ، صيغة احادية وحيدة من الأم و

اثنين من الاب.

• هذا المحتوى الصبغي ناجم عن القاح بويضة

طبيعية (23x) بحيوانين منويين 23 او حيوان

منوي فشل بالانقسام المنصف وبقي ب46

صبغي.

• الجنين في الرحي يموت بعد 10 اسابيع ،

الحمل يجهض بعد ذلك ، يعني ذلك امكانية

وجود اجزاء من الجنين.

مرضيا مجهريا: يوجد نوعان من الزغابات.

- Some are normal; others are enlarged by hydropic swelling and show central cavitation, resulting from tangential histologic sections of invaginated surface epithelium ("fjordlike").

- Trophoblastic proliferation is focal and less pronounced than in complete mole.

- Many of the villi have an irregular, scalloped outline and contain vessels with fetal (nucleated) red blood cells.

• البعض منها طبيعي والآخرى متضخم ومنتفخ

مع تكهف مركزي وينجم عن القطع المماس

للسطوح المنغمدة الظهارية (مظهر المضيق).

• الأرومة الغازية تتكاثر بؤريا وأقل وضوحا مما

هي في الرحي الكاملة.

• العديد من الزغابات لها حافة بنتوءات تحوي

على أوعية دموية بخلايا حمراء منواة.

جدول مقارنة بين الرحي الجزئية والكاملة (مهم

كثير)

Comparative Features of Complete and Partial Hydatidiform Mole

Features	Complete Mole	Partial Mole
Karyotype	46XX or 46XY	69XXX or 46XXY
Parental origin of haploid genome sets	Both paternal	1 maternal, 2 paternal
Preoperative diagnosis	Mole	Missed abortion
Marked vaginal bleeding	3+	1+
Uterus	Large	Small
Serum hCG	High	Less elevated
Hydropic villi	All	Some
Trophoblastic proliferation	Diffuse	Focal
Atypia	Diffuse	Minimal
hCG in tissue	3+	1+
Embryo present	No	Some
Blood vessels	No	Common
Nucleated erythrocytes	No	Sometimes
Persists after initial therapy	20%	7%
Choriocarcinoma	2% after mole	No choriocarcinoma

Origin of complete and partial hydatidiform moles:

A, Complete moles most commonly arise from fertilization of an empty ovum by a single sperm that undergoes duplication of its chromosomes.

B, Less commonly, complete moles arise from dispermy in which two sperm fertilize an empty ovum.

C, Partial moles arise from two sperm fertilizing a single ovum.

• Invasive Hydatidiform Mole Penetrates the Underlying Myometrium:

• The villi of a hydatidiform mole may only enter the superficial myometrium or they may invade the uterus, and even the broad ligament.

• They tend to enter dilated venous channels of the myometrium and one third spread ^{1/3} to distant sites, mostly the lungs.

• Unlike choriocarcinoma, distant deposits of an invasive mole remain within the blood vessels in which they are lodged, and death from such spread is unusual. The clinical distinction between invasive mole and choriocarcinoma is often difficult.

• منشأ الرحي الكاملة والجزيئية: الرحي الكاملة

تنشأ بشكل شائع من القاح بويضة فارغة مع نطفة واحدة والتي تخضع للتضاعف في

الصبيغيات وبشكل اقل شيوعا تنشأ عن القاح بويضة فارغة بنطفتين. الرحي الجزيئية تنجم

عن القاح نطفتين لبويضة سليمة.

• الرحي العادية الغازية المنغرس في العضلية

الرحمية: زغابات الرحي ممكن ان تغزو العضلية

الرحمية او قد تغزو الرحم كاملا وحتى الاربطة العريضة.

• وتميل للدخول للأوعية الوريدية المتوسعة

للعضلية الرحمية في ثلث الحالات تنتشر

للأماكن بعيدة غالبا في الرئة.

• على العكس من الظهاروم المشيمي فإن

الانتشارات البعيدة للرحي الغازية تبقى ضمن

الأوعية وتستمر هناك والموت بسبب ذلك

شائع. للتمييز السريري بين الرحي الغازية و

الظهاروم صعب نسيجيا،

Trophoblastic

Embolism.

- Histologically, invasive moles show less hydropic change than complete moles. Trophoblastic proliferation is usually prominent. Uterine perforation is a major complication, but occurs in only a minority of cases.

- Theca lutein cysts, which may occur with any form of trophoblastic disease as a result of hCG stimulation, are prominent with invasive moles.

• Gestational Choriocarcinoma EPIDEMIOLOGY:

- Choriocarcinoma occurs in 1 in 30,000 pregnancies in the United States; in eastern Asia, the frequency is far greater.

- The incidence seems related to abnormalities of pregnancy. Thus, it occurs in :

- 1 of 160,000 normal gestations,
- 1 of 15,000 spontaneous abortions,
- 1 of 5000 ectopic pregnancies
- and 1 of 40 complete molar pregnancies.

Although the risk that a complete hydatidiform mole will transform into choriocarcinoma is only 2%, it is still several orders magnitude higher than if the pregnancy were normal.

• الرعى الفاذرة تبدى تغىر جزئى اقل مما هو
علفه فى الرعى الكاملة ، وتكاثر الارومات المغذفة
هو المسبب. تمزق الرحم هو الاختلاط الرئسمى
ولكن فحدث فقط فى حالات قليلة.

• كفسات الغدومفة اللوتفنفة والفى فحدث فى
أى مرض بالظهارة المعدفة وذلك نفة ارتفاع
hcg ولكنها بارزة الوجود فى الرعى الفاذرة.

• الظهاروم المشفمى الحملى:

وبائفاف: فحدث ب 1ل 30000 من us، فى شرق
اسفا فحدث بشكل اكبر.

معدل الحدوف ففعلق بالحمول ففر الطففعفة :

1 من 160,000 من الحمل الطففعف

1 من 15,000 فى الاجهاض العفوف

1 من 5,000 فى الحمل الهاجر.

1 من 40 فى حمل الرعى الكاملة.

على الرغم من خطورة فحول الرعى العذارفة

الكاملة إلى ظهاروم فقط فى 2% ولكنها فبقى

مرتفعة بمراف عما هو فلفه فى الحمل الطففعف.

GROSSLY,

- choriocarcinoma characteristically forms soft, dark red, hemorrhagic, round nodular tumor masses

• PATHOLOGY:

- The uterine lesions of choriocarcinoma range from microscopic foci to huge necrotic and hemorrhagic tumors.

- These tumors contain a dimorphic population of cytotrophoblast and syncytiotrophoblast, with varying degrees of intermediate trophoblast.

- hCG is localized to the syncytiotrophoblastic element.

- *By definition, tumors containing any villous structures, even if metastatic, are considered hydatidiform mole and not choriocarcinoma.*

- Choriocarcinoma invades mainly through venous sinuses in the myometrium.

- It metastasizes widely via the bloodstream, especially to lungs (over 90%), brain, gastrointestinal tract, liver and vagina

• CLINICAL FEATURES

- Abnormal uterine bleeding is the most common first symptom of choriocarcinoma.

• عيانيا: تشكل بشكل مميز لها كتل ورمية

ناعمة ذات لون احمر داكن من النزف وبشكل مدور.

• مجهريا: هذه الالفات تتنوع في الحجم من بور مجهرية إلى اورام كبيرة نزفية ومتنخرة.

• هذه الاورام تحتوي على نوعين مختلفين من الخلايا: الارومة الخلوية والارومة اللاخلوية مع وجود درجات مختلفة من التروفوبلاست المتوسطة (من حيث التمايز).

• ال HCG الهرمون المنبه للأقنود المشيمي

يتوضع ضمن العنصر اللاخلوي. بالتعريف،

الورم الذي يحتوي على أي مظاهر زغابية حتى

لو كان قادر ثقيلي يعتبر رحي عدارية وليس

ظهاروم مشيمي (أي شرط الظهاروم هو ألا

يوجد زغابات)

• الظهاروم المشيمي يغزو بشكل رئيسي الجيوب

الوريدية للعضلة الرحمية، الانتقالات تتم عبر

الدم إلى الأعضاء البعيدة مثل الرئة 90% و

الدماغ والسبيل الهضمي والكبد والمهبل.

مظاهر سريرية: النزف، هو العرض الأول الأشيع

أحيانا.

• Occasionally, the tumor presents with **metastases to lungs** or brain. In some cases, it may only become **evident 10 or more years after the last pregnancy**.

• With current chemotherapy, recognition of risk factors (high hCG levels and prolonged interval since antecedent pregnancy) and early treatment, most patients are cured.

• Survival rates exceed **70%** for tumors that have metastasized, and virtually **100%** remission is expected if a tumor is localized.

• Many of the cured patients have had normal subsequent pregnancies and deliveries.

• CERVIX

• Endocervical Polyps

Clinical

• Very common lesion, probably **not neoplastic**, the result of **chronic inflammatory changes** ('chronic polypoid cervicitis').

• Most often found between the **fourth - sixth decades** and in multigravida

• Commonly an incidental finding in **asymptomatic** women but may present with leukorrhea or **abnormal bleeding** due to ulceration of the surface epithelium.

• الورم يكشف مع نقائل إلى الرئة او الدماغ. و في بعض الحالات، لا يصبح الورم واضح الا بعد مرور 10 سنوات او اكثر من الحمل الاخير.

• مع المعالجة الكيميائية وادراك عوامل الخطورة (ارتفاع hcg وتطول فترة الحمل السابق) والمعالجة المبكرة فإن معظم المرضى يشفون. معدل الحياة يصل إلى 70% في حال وجود نقائل و 100% نظريا في حال عدم وجود نقائل، عديد من المريضات حملن بعد الشفاء بشكل طبيعي. (نقائل هذا الورم الدموية عالية جدا)

No
Hysterectomy

• العنق cervix :

• بوليب باطن العنق Endocervical

Polyps : (لا يعتبر ورم)

سريريا: شائع ويمكن ان يكون غير ورمي وذلك

ما يسمى بالتهاب عنق الرحم البوليبي المزمن.

• شائع التشخيص في عمر 40-60 سنة في

عديدات الحمل.

• يكشف بالصدفة (أي لا عرضي) ولكن يمكن

ان يتظاهر ب سيلان ابيض او نزف ناجم عن

تقرح الظهارة.

- Extremely **uncommon** for in situ or invasive carcinoma to arise in cervical polyps

Macroscopic

- Rounded or elongated with a smooth or lobulated surface
- Most are single, measuring between a few millimeters–3 cm.

Microscopic

- Most common type is the **endocervical mucosal polyp**, composed of mucinous epithelium that lines crypts with or without cystic changes.
- **Squamous metaplasia** involving the surface or glands is often seen
- They may be mainly **fibrous**, or **blood vessels** may predominate (**vascular polyp**)
- The stroma is composed of **loose connective tissue** with centrally placed thick-walled vessels, usually infiltrated by a **chronic inflammatory infiltrate**.
- **Condyloma Acuminatum**

Clinical

— One of the most common manifestations of **HPV infection** in the lower anogenital tract.

— Most investigators consider cervical condylomas as a form of **low grade SIL**.

• غير شائع وجود السرطان (موضع أو غازي) على أرضية البوليبيد.

عيانيا: مدور أو متطاوّل مع سطح ناعم مفصص، وغالبا وحيد ويحدد بـ مليمترات أو حتى 3 سم.

• مجهريا: أكثر الانماط شيوعا هو البوليبيد المخاطي حيث يتألف من ظهارة مخاطية تبطن خبايا بدون أو مع تغيرات كيسية.

• الحؤول الرصفي قد يصيب السطح أو الغدد مع وجود نسيج ليفي أو حتى أوعية دموية مسيطرة على الساحة وهذا ما يسمى البوليبيد الوعائي في اللحمية.

• يوجد نسيج ضام رخوم مع توزيع مركزي لأوعية ثخينة الجدار مرتشحة برشاحة التهابية مزمنة.

الورم القنبيطي المؤنف Condyloma
: Acuminatum

سريريا: واحد من أكثر التظاهرات سيرا للعدوى بـ hpv في المناطق التناسلية والشرجية.

• معظم الباحثين يعتبرون الورم القنبيطي لعنق الرحم شكل منخفض الدرجة من SIL (Squamous interepithelial lesion).

- Usually caused by HPV types 6 and 11.
 - Commonly multifocal
 - Usually, spontaneous regression and good response to conservative therapy.
 - Recurrences are unpredictable, may be persistent.
- Macroscopic: Raised, white papillary projections**
- **Microscopic: Cervical condylomas are most commonly flat, but they can be papillary or show endophytic growth pattern in endocervical glands.**
 - Papillomatosis,
 - Acanthosis,
 - Hyperkeratosis
 - Koilocytosis (squamous cell with sharply demarcated perinuclear vacuolization and enlarged nucleus, with wrinkled nuclear membrane).
 - Binucleated or multinucleated cells are frequently seen
 - **Premalignant and Malignant Neoplasms**
 - No form of cancer better documents the remarkable effects of screening, early diagnosis, and curative therapy on the mortality rate than does cancer of the cervix.

- وسببه هو النمط 6,11 من HPV (هام)
- متعدد البؤر عادة ، الشفاء عفوي واستجابة جيدة على المعالجة المحافظة و النكس غير متوقع ولكن قد يستمر.

عيانيا: نتوءات بارزة بيضاء حليمية.
 مجهريا: غالبا تكون هذه الأورام متسطحة و لكن يمكن ان تكون حليمية وتظهر تنبؤات في الغدد بباطن العنق.
 الموجودات: ورام حليمي، شواك ، قرط تقرن، تفحي الأنوية (خلايا مسطحة مع تفحي واضح حول الأنوية و النواة تكون متضخمة وذات غشاء متجدد)، ثنائية النواة او متعددة النواة.

- **التنشؤات الخبيثة وما قبل الخبيثة:** (تسببها بشكل اسامي الفيروس الحلوموم من نمط 16 و 18) لا يوجد سرطان تم العمل على خفض نسبة وفياته مثل سرطان عنق الرحم.

• Fifty years ago, carcinoma of the cervix was the **leading cause of cancer deaths** in women in the United States, but the death rate has declined by **two thirds** to its present rank as the eighth leading cause of cancer mortality. $\frac{2}{3}$

• In sharp contrast to this reduced mortality, the detection frequency of early cancers and precancerous lesions is high. Much credit for these dramatic gains belongs to the effectiveness of the **Pap test in detecting cervical precancers** and to the accessibility of the cervix to **colposcopy** (visual examination of the cervix with a magnifying glass) and **biopsy**.

• While there are an estimated **11,000** new cases of invasive cervical cancer in the United States annually, there are nearly **1 million** **precancerous lesions of varying grade** that are discovered yearly by **cytologic examinations**.

• Thus, it is evident that Pap smear screening not only has increased the detection of potentially curable, low-stage cancers but has also **allowed the detection and eradication of preinvasive lesions**, some of which would have progressed to cancer if not discovered and treated.

• في الخمسين سنة الماضية كان سرطان العنق السبب الرئيسي للوفيات بالسرطان في الولايات المتحدة ولكن تم خفض ذلك المعدل إلى الثلث ليصبح سرطان عنق الرحم ثامن سبب للوفيات من السرطان.

• وعلى العكس فإن نسبة الكشف عن حالات ما قبل سرطانية و سرطانية مبكرة لا يزال مرتفع، يعود الفضل في ذلك إلى فعالية اختبار بابينيكولا في تحديد ما قبل سرطان العنق و سهولة الوصول إلى العنق عن طريقه تنظيره بعدسات مكبرة و اخذ خزعات منه.

• مقابل وجود 11,000 حالة سرطانية غازية لعنق الرحم في الولايات المتحدة سنوياً فإنه يوجد حوالي 1 مليون حالة ما قبل سرطانية مع درجات مختلفة تكشف سنوياً بالفحص الخلوي.

• وهذا دليل على أن اختبار باب لا يزيد فقط الكشف عن حالات سرطانية منخفضة الدرجة وقاتلة للعلاج لكن يسمح بكشف واستئصال عدد من الآفات ما قبل الغازية والتي تتحول إلى سرطانية ان لم تعالج.

- **Pathogenesis**

- The pathogenesis of cervical carcinoma has been delineated by a series of epidemiologic, clinicopathologic, and molecular genetic studies.

- Epidemiologic data have long implicated a **sexually transmitted agent**, which is now established to be HPV. For his discovery of HPV as a cause of cervical cancer, Harald zur Hausen was awarded the Nobel Prize in 2008. HPVs are DNA viruses that are typed based on their DNA sequence and subgrouped into high and low oncogenic risk.

- High oncogenic risk HPVs are currently considered to be the **single most important** factor in cervical oncogenesis. High oncogenic risk HPVs have also been detected in vaginal squamous cell carcinomas and in a subset of vulvar, penile, anal, tonsillar, and other oropharyngeal carcinoma.

- As noted earlier, low oncogenic risk HPVs are the cause of the sexually transmitted vulvar, perineal, and perianal condyloma acuminatum. There are 15 high oncogenic risk HPVs that are currently identified. From the point of view of cervical pathology, HPV 16 and HPV 18 are the most important

الآلية المرضية: تم تحديدها بواسطة عدد من الدراسات الوبائية والسريرية والجينية.

- المعطيات الوبائية ربطت ذلك السرطان بعامل منتقل جنسيا ويشبه أن يكون HPV و لاكتشاف أن HPV مسبب للسرطان تم منح العالم Harald zur Hausen جائزة نوبل في عام 2008، وال HPV هو فيروس DNA ويقسم بحسب سلسلة ال DNA ويصنف إلى منخفض ومرتفع الخطر الورمي.

- هذه الفيروسات (عالية الخطر) تعتبر حالياً العامل الأكثر أهمية في التسبب في سرطان العنق وكما تم الكشف عنها في أنواع أخرى من السرطانات مثل: سرطان الخلايا الشائكة المهبلية وأيضا بعض مجموعات من سرطانات الفرج والقضيب والشرج واللوزات والبلعوم الفموي.

- كما لوحظ سابقا، أن HPV منخفض الخطر الورمي هو السبب في الورم القبيطي المؤنف حول الشرج والفرج والعجان وهناك حوالي 15 فيروس عالي الخطورة الورمية تم تحديد و انطلاقا من امراضية العنق الرحمي فإن HPV16 و HPV18 هي الأهم.

• The risk factors for cervical cancer are related to both host and viral characteristics such as HPV exposure, viral oncogenicity, **inefficiency of immune response**, and presence of co-carcinogens. These include:

1. Multiple sexual partners
3. Young age at first intercourse
4. High parity
5. Persistent infection with a high oncogenic risk HPV, e.g., HPV 16 or HPV18
6. Immunosuppression
7. Certain HLA subtypes
8. Use of oral contraceptives
9. Use of nicotine

• Genital HPV infections are extremely common; most of them are **asymptomatic**, do not cause any tissue changes, and therefore are not detected on Pap test.

The high peak of HPV prevalence in **20-year-olds** is related to **sexual début**, while the subsequent decrease in prevalence reflects acquisition of immunity and monogamous relationships.

• Most HPV infections are **transient** and are eliminated by the immune response in the course of months.

• عوامل خطورة سرطان العنق تتعلق بكل من المصاب والفيروس وهي عوز مناعي للتعرض للفيروس، قدرة الفيروس على إحداث ورم، و التعرض للمسרטانات الأخرى وعوامل أخرى تتضمن تعدد الشركاء الجنسيين وعمر مبكر للجماع الأول، عدد ولادات مرتفع، التعرض المستمر (يعني التعرض أكثر من مرة لل HPV) للفيروس عالي الخطورة مثل HPV16 و HPV18. التثبيط المناعي وبعض تحت أنواع ال HLA واستخدام موانع الحمل الفموية و استخدام النيكوتين.

• العدوى الجنسية ل HPV شائعة ولكن معظم الحالات لا عرضية ولا تحدث تغيرات نسيجية يمكن كشفها بالخزعة pap.

• قمة انتشار الفيروس هي في سن ال 20 وذلك للممارسة الأولى للجنس ومن ثم ينخفض الانتشار وذلك بعكس العمل المناعي والعلاقات احادية الشريك.

• معظم حالات العدوى عابرة وتحددها الاستجابة المناعية على مدى أشهر.

- On average, 50% of HPV infections **are cleared within 8 months**, and 90% of infections are cleared **within 2 years**.
- The duration of the infection is **related to HPV type**; on average, infections with **high oncogenic risk** HPVs last longer than infections with **low oncogenic risk** HPVs, **13 months versus 8 months**, respectively.
- **Persistent infection** increases the risk of the development of **cervical precancer** and subsequent carcinoma.
- HPVs infect **immature basal cells** of the squamous epithelium in areas of **epithelial breaks**, or **immature metaplastic squamous cells** present at the **squamocolumnar junction**.
- **HPVs cannot infect the mature superficial** squamous cells that cover the ectocervix, vagina, or vulva. Establishing HPV infection in these sites **requires damage** to the surface epithelium, which gives the virus access to the **immature cells in the basal layer** of the epithelium.
- The cervix, with its relatively large areas of immature squamous metaplastic epithelium.
-

بالمعدل 50% من المصابين يشفون خلال 8 أشهر و 90% يشفون خلال سنتين ، وإن مدة العدوى تتعلق بنوع الفيروس حيث HPV مرتفع الخطورة يستمر 13 شهر بينما HPV منخفض الخطورة يستمر ل 8 أشهر فقط .

• العدوى المستمرة بترفع احتمالية الإصابة بأفة قبل سرطانية والتي تتحول إلى سرطانية.

• الفيروس يصيب الخلايا القاعدية غير الناضجة (هام) في مناطق تحطم الظهارة كما يصب الخلايا المسطحة الغير ناضجة للحوول (هام) في الوصل المسطحة الاسطوانية، الفيروس لا يصيب الخلايا الناضجة المسطحة التي تبطن ظاهر العنق و المهبل و الفرج و لحدوث العدوى يجب إحداث ضرر في الظهارة مما يسمح للفيروس للوصول إلى الخلايا القاعدية من الظهارة . (اي يجب ان تكون ال Squamous غير ناضجة أو ال basal cells غير ناضجة)

• العنق يحوي على مناطق كبيرة نسبية من الخلايا الغير ناضجة الحؤولية المسطحة.

- is particularly vulnerable to HPV infection as compared, for example, with vulvar skin and mucosa that are covered by mature squamous cells.

- This difference in **epithelial susceptibility to HPV infection** accounts for the marked difference in incidence of HPV-related cancers arising in different sites, and explains the high frequency of **cervical cancer** in women or **anal cancer** in homosexual men and a relatively low frequency of vulvar and penile cancer.

- Although the virus can infect only the immature squamous cells, replication of HPV occurs in the maturing squamous cells and results in a cytopathic effect, "**koilocytic atypia**," consisting of nuclear atypia and a cytoplasmic perinuclear halo.

- To replicate, HPV has to induce DNA synthesis in the host cells. Since HPV replicates in maturing, nonproliferating squamous cells, it must reactivate the mitotic cycle in such cells. Experimental studies have shown that HPV activates the cell cycle by interfering with the function of **Rb** and **p53**, two important tumor suppressor genes.

• وإذا هو الحال الأهم لعدوى HPV إذا ما قورن مع الفرج والمهبل .

• الاختلاف في قابلية العدوى في الظهارات يفسر الاختلاف في معدل حدوث السرطانة في مواقع مختلفة ويشرح لما سرطانة العنق عند النساء و سرطانة الشرج عند الشواذ هي الأكثر شيوعا، والمعدل منخفض في سرطان الفرج والقضيب.

• على الرغم من أن الفيروس يصيب الخلايا الغير ناضجة إلا ان التضاعف يتم في الخلايا الناضجة وهذا هو السبب في ظاهرة التفجى و التي هي عبارة عن لانمطية نووية مع هالة حول النواة.

• لتضاعف الفيروس، فإنه بعد اصطناع ال DNA الخاص به في الخلايا وحين يتم تضاعف الفيروس تكون الخلايا قد نضجت و هذا يعني ان على الفيروس تفعيل الدورة الانقسامية. الدراسات التجريبية أظهرت أن الفيروس يؤثر في وظيفة كل من Rb و p53 و هما جينين هامين لكبر الورم .

- The physical state of the virus differs in different lesions, being integrated into the host DNA in cancers, and present as free (episomal) viral DNA in condylomata and most precancerous lesions.

• CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

- The classification of cervical precancerous lesions has evolved over time and the terms from the different classification systems are currently used interchangeably.

- Hence a brief review of the terminology is warranted. The oldest classification system classified lesions as having mild dysplasia on one end and severe dysplasia/carcinoma in situ on the other.

- This was followed by Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) classification, with mild dysplasia termed CIN I, moderate dysplasia CIN II, and severe dysplasia termed CIN III.

- Because the decision with regard to patient management is two-tiered (observation versus surgical treatment), the three-tier classification system has been recently simplified to a two-tiered system,

- مادياً يختلف سلوك DNA الفيروس باختلاف الألفة المسببة فهو (DNA الفيروس) يندخل في DNA الخلية في حالة السرطان ولكن يظهر ال DNA له بشكل منفصل في الأورام القنبيطية و مرحلة ما قبل السرطان (يعني ما في اندماج مع DNA الخلية المصابة).

- التنشؤات من الظهارة العنقية CERVICAL

INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: تصنيف

الآفات ما قبل السرطانية تتطور مع الوقت و أصبح يتم استخدام مصطلحات من أنظمة تصنيفية مختلفة بشكل متغيرة

و يتم تصنيف إلى CIN بسبب وجود عسرة

التصنع إلى قليل عسر التصنع I ، متوسط

عسر التصنع II ، شديد عسر التصنع III

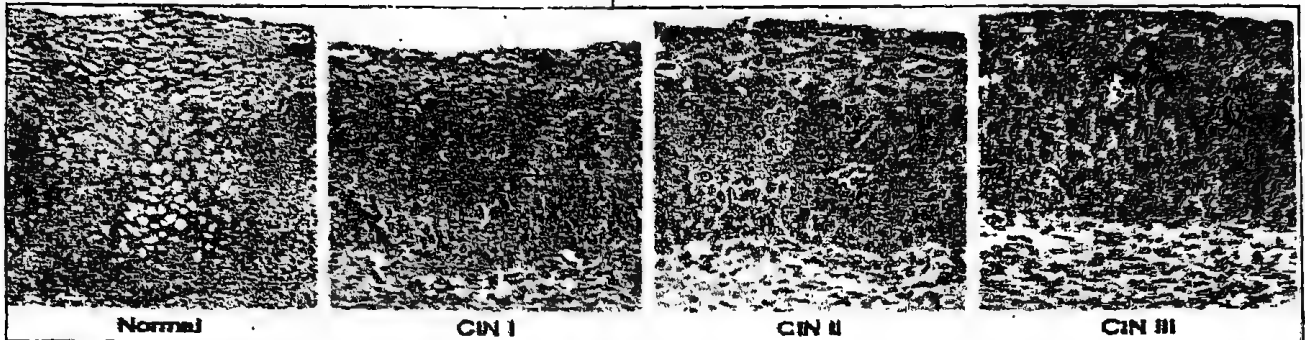
- وبسبب النقاش حول معالجة المريض تم

تحويل النظام الثلاثي إلى ثنائي:

- CIN I renamed low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
- CIN II and CIN III combined into one category referred to as high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).

CIN I أصبح يسمى آفة داخل ظهارية حرشفية منخفضة الدرجة LSIL

CIN II مع CIN III أصبحا يسمون آفة داخل ظهارية حرشفية مرتفعة الدرجة HSIL
LSIL : low grade squamous interepithelial



- LSILs are associated with productive HPV infection, but show no significant disruption or alteration of the host cell cycle. **Most LSILs regress spontaneously**, with only a small percentage progressing to HSIL.

- LSIL does not progress directly to invasive carcinoma. For these reasons LSIL is not treated like a premalignant lesion.

- In HSIL, there is a progressive deregulation of the cell cycle by HPV, which results in increased cellular proliferation, decreased or arrested epithelial maturation, and a lower rate of viral replication, as compared with LSIL.

- وسببها (ال LSIL) هو HPV غالبا ولكن لا تظهر أي علامات تبدل في الدورة الخلوية فمعظمها يشفى عفويا مع نسبة قليلة إلى HSIL.

- وهي لا تتطور مباشرة إلى سرطانة غازية، و لهذا السبب لا يتم علاجها كافة قبل خبيثة.

- في ال HSIL يوجد عدم انتظام في الدورة الخلوية بسبب ال HPV وتكاثر خلوي ونقص في التمايز مع معدل تضاعف منخفض للفيروس مقارنة مع LSIL.

Both LSIL, HSIL
have ATypia

• **Morphology:** The diagnosis of SIL is based on identification of **nuclear atypia** characterized by nuclear enlargement, **hyperchromasia** (dark staining), presence of coarse chromatin granules, and variation of nuclear sizes and shapes. *Pleomorphism*

• The nuclear changes may be accompanied by **cytoplasmic halos** indicating disruption of the cytoskeleton before release of the virus into the environment.

• Nuclear alterations and perinuclear halo are termed **koilocytic atypia**.

• The grading of SIL into low or high grade is based on expansion of the immature cell layer from its normal, basal location.

• If the atypical, immature squamous cells are confined to the lower one third of the epithelium, the lesion is graded as **LSIL**; if they expand to two thirds of the epithelial thickness, it is graded as **HSIL**.

• More than **80% of LSILs** and **100% of HSILs** are associated with high oncogenic risk HPVs.

• Although the majority of HSILs develop from LSILs, approximately 20% of cases of HSIL develop *de novo*, without the preexisting LSIL.

شكلياً: يتم تشخيص SIL بالاعتماد على الانمطية النووية والتي تتميز بضخامة النواة و فرط تصنيع النواة وتنوع في شكل النواة و حجمها.

• التغيرات النووية تترافق مع حالات

سيتوبلاسمية وهي الحالات الخلوية التي تشير تشوه في الهيكل الخلوي قبل انطلاق الفيروس من الخلية المخموجة للخارج.

• التغيرات النووية والهالة حول النواة تسمى ب لانمطية للتفجي

• درجات ال SIL المنخفضة والعالية يتم التعرف عليها اعتماداً على امتداد الطبقة الخلوية الغير ناضجة من الموقع الطبيعي لها الى الطبقة القاعدية.

• إذا كانت الخلايا المسطحة الغير متميزة محدود في الثلث السفلي تسمى الآفة ب LSIL و عندما تكون متوسعة إلى الثلثين العلويين تسمى HSIL. (هام)

• أكثر من 80% من LSIL و 100% من

HSIL تترافق مع HPV.

• معظم HSIL تتطور من LSIL ولكن 20% من HSIL تتطور منذ البدء.

LSIL → HSIL

de novo (HSIL) → 20%

1 • These findings underscore that
2 the risk of developing precancer
3 and cancer is conferred only in part
by HPV type, and depends also on
immune status and environmental
factors.

• Progression to invasive carcinoma, when it occurs, may take place in a few months to more than a decade.

• CERVICAL CARCINOMA

• SQUAMOUS CELL CARCINOMA

is the most common histologic subtype of cervical cancer, accounting for approximately 80% of cases. As outlined above, HSIL is an immediate precursor of cervical squamous cell carcinoma.

• The second most common tumor type is CERVICAL ADENOCARCINOMA, which constitutes about 15% of cervical cancer cases and develops from a precursor lesion called adenocarcinoma in situ.

• ADENOSQUAMOUS and NEUROENDOCRINE carcinomas are rare cervical tumors that account for the remaining 5% of cases. All of the above tumor types are caused by high oncogenic risk HPVs.

• خطورة تطور السرطان وما قبل السرطان
تتعلق بنمط الفيروس ولكن يعتمد على الحالة
المناعية والعوامل البيئية.

• تطور السرطان الغازي للعنق يأخذ من أشهر
إلى عقود.

• سرطانة العنق CERVICAL CARCINOMA:

سرطانة الخلايا الشائكة هي أكثر الأشكال

النسجية شيوعاً تشكل حوالي 80% وكما

شرح سابقاً فإن HSIL تشكل طليعة هذه

السرطانة.

• السرطانة الغدية للعنق هي الثانية من حيث

الشيوع وتشكل 15% وتتطور من سرطانة

موضع غدي.

• السرطانة الغدية الشائكة و الصماوية

الغدية تشكل 5% ، وجميع الأشكال السابقة

سببها هو HPV عالي الخطورة.

• The clinical characteristics and risk factors are the same for each tumor type, with the exception that adenocarcinomas and adenosquamous and neuroendocrine carcinomas typically present with advanced-stage disease.

• This unfortunate outcome occurs because Pap screening is less effective in detecting these cancers. Patients with adenosquamous and neuroendocrine carcinomas, therefore, have a less favorable prognosis than patients with squamous cell carcinomas or adenocarcinomas.

• The peak incidence of invasive cervical carcinoma is 45 years. With the advent of widespread screening, many cervical carcinomas are detected at a subclinical stage, during evaluation of an abnormal Pap smear.

Morphology: Invasive cervical carcinoma may manifest as either fungating (exophytic) or infiltrative cancers.

• On histologic examination, squamous cell carcinomas are composed of nests and tongues of malignant squamous epithelium, either keratinizing or nonkeratinizing, invading the underlying cervical stroma.

• السمات السريرية عوامل الخطورة واحدة

لجميع الأشكال السابقة ولكن للسرطانة الغدية أو الغدية الشائكة والصماوية العصبية تظهر في مرحلة متقدمة.

• ول سوء الحظ فإن خزعة باب غير فعالة في

تحديد هذه السرطانة (الغدية والشائكة و الصماوية)

كما أن إنذار سيئ أسوأ من سرطانة الخلايا الشائكة.

• قمة حدوث السرطانة الغازية هو في 45 سنة و

لكن ممكن كشف مرحلة تحت سريرية من سرطانة العنق قبل ذلك.

شكلياً: ممكن أن تتظاهر مرتشحة أو بارزة .

على الفحص المجهرى: يعكس وجود خلايا مسطحة بشكل أعشاش و ألسنة مع أو بدون تقرن تبطن لحمة العنق.

- Adenocarcinomas are characterized by proliferation of glandular epithelium composed of malignant endocervical cells with large, hyperchromatic nuclei and relatively mucin-depleted cytoplasm, resulting in dark appearance of the glands, as compared with the normal endocervical epithelium.

- Adenosquamous carcinomas are tumors composed of intermixed malignant glandular and malignant squamous epithelium.

- Neuroendocrine cervical carcinomas typically have an appearance similar to small-cell carcinoma of the lung; however, in contrast to the lung tumor, which is not related to HPV infection, cervical small-cell carcinomas are positive for high oncogenic risk HPVs.

- Advanced cervical carcinoma extends by direct spread to involve contiguous tissues, including the paracervical tissues, urinary bladder, ureters, rectum, and vagina. Local and distant lymph nodes are also involved. Distant metastases may be found in the liver, lungs, bone marrow, and other structures.

• السرطانة الغدية، تكاثر لظهارة غدية مؤلفة من خلايا باطن العنق خبيثة مع فرط تصنع للأنوية مع سيتوبلازما مفرز للمخاط قليلة ما يعطي للغدد مظهر غامق مقارنة مع الطبيعي.

• السرطانة الغدية الشائكة تتألف من عناصر مختلطة.

• السرطانة الصماوية العصبية لها مظهر مشابه لسرطانة الرئة صغيرة الخلايا ولكن على العكس من ورم الرئة الذي لا يتعلق بعدوى HPV هذه السرطانة ايجابية للعدوى.

• السرطانة المتقدمة تغزو الأنسجة المحيطة مثل النسيج حول العنق والمثانة والرحم والمهبل والعقد اللمفاوية البعيدة والقريبة ويمكن وجود انتقالات للرئة والكبد ونحو العظم.

جدول مقارنة لمراحل سرطانة عنق الرحم (هام)

- and to some degree on the cell type, with **small-cell neuroendocrine tumors** having a very poor prognosis.
- With current methods of treatment there is a 5-year survival rate of at least 95% for **stage Ia** (including microinvasive) carcinomas, about 80% to 90% with stage Ib, 75% with stage II, and less than 50% for **stage III** and higher.
- Most patients with **stage IV** cancer die as a consequence of local extension of the tumor (e.g., into and about the **urinary bladder and ureters**, leading to **ureteral obstruction, pyelonephritis, and uremia**) rather than distant metastases.

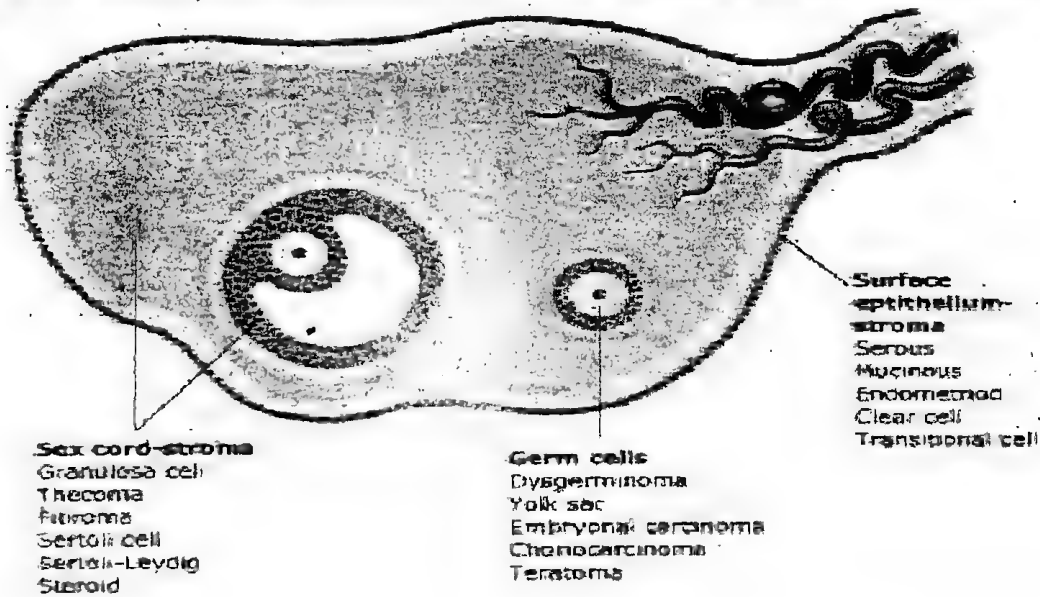
ودرجة الخلايا مع التأكيد على ان
السرطانة الصماوية مهيئة
الانذار (السرطانة الصماوية العصبية هي
الأسوأ انذاراً).

• مع معالجة الحالة فإن بقيا ل 5
سنوات هو على الأقل 95% عند المرحلة
IA (الغازية قليلا او الغازية البدئية) و
80-90% في Ib وفي 75% في II و اقل من
5% في III .

• معظم المرضى في المرحلة IV يموتون
من عواقب تمدد للورم (مثل التمدد
للرحم والمثانة والحالب ويؤدي إلى
انسداد حالي ورحمي والتهاب كلية و
حويضة وارتفاع بولة للدم) عوضاً عن
الانتقالات البعيدة.

أورام المبيض

ORIGIN OF OVARIAN TUMORS



د. سراب آغا

إعداد الزملاء من النسخة 47

أحمد نور سليمان أحمد بشر كلارجي محمد أنس ستوت

2017 - 2016

- There are numerous types of ovarian tumors, and overall they fall into benign, borderline, and malignant categories.
- About 80% are benign, and these occur mostly in young women between the ages of 20-45 years.
- Borderline tumors occur at slightly older ages.
- Malignant tumors are more common in older women, between the ages of 45-65 years.
- Ovarian cancer accounts for 3% of all cancers in females and is the fifth most common cause of death due to cancer in women in the United States.
- Among cancers of the female genital tract, the incidence of ovarian cancer ranks below only carcinoma of the cervix and the endometrium. In addition, because most ovarian cancers are detected when they have spread beyond the ovary, they account for a disproportionate number of deaths from cancer of the female genital tract.

Classification

- The WHO Histological Classification, separates ovarian neoplasms according to the most probable tissue of origin.
- It is now believed that tumors of the ovary arise ultimately from one of three ovarian components:
 - Surface epithelium derived from the coelomic epithelium;
 - The germ cells, which migrate to the ovary from the yolk sac and are pluripotent.
 - The stroma of the ovary, including the sex cords, which are forerunners of the

هناك الكثير من أنواع الأورام المبيضية، ولكن عموماً تقسم إلى ثلاث فئات: الحميدة والخبيثة وأورام بين الخبيثة والصلومة (الأورام الحدية أو البينية).

حوالي 80% من الأورام تكون سليمة وتحدث عند النساء بين 20-45 سنة (عند الصبايا).

في حين أن الأورام التي تكون بين الخبيثة

والسلامة (الأورام البينية أو الحدية) تحدث عادةً عند الأعمار الأكبر سنًا.

أما الأورام الخبيثة تحدث بشكل أشيع عند السيدات المتقدمات في العمر بين 45-65 سنة.

في الولايات المتحدة يشكل سرطان المبيض نسبة تعادل 3% من السرطانات التي تصيب الإناث، بالإضافة إلى أنه السبب

الخامس للموت عند الإناث المصابات بالسرطان.

من بين جميع السرطانات التي تصيب الجهاز التناسلي

الأنثوي فإن نسبة حدوث سرطان المبيض تحتل المرتبة

التالية لسرطانات عنق الرحم والبطانة الرحمية (التي تكون أكثر شيوعاً).

بالإضافة لذلك وبسبب أن معظم سرطانات المبيض تُكشف فقط

عندما تنتشر خارج المبيض، فإن هذه السرطانات تُسجل

عدد متفاوت من الوفيات بسرطانات الجهاز التناسلي الأنثوي.

التصنيف

يقيم التصنيف النسيجي المعتمد من قبل منظمة الصحة

العالمية الأورام المبيضية بحسب المنشأ الجنيني للورم.

حيث يعتقد حالياً أن أورام المبيض تنشأ بشكل أساسي

من ثلاث مكونات مبيضية:

1- الظهارة السطحية: وتنشأ من الظهارة

الجوفية (الجوف العام الجنيني).

2- الخلايا المنتشة: والتي تهاجر إلى المبيض من

الكيس المحي حيث تكون هذه الخلايا متعددة القدرات.

3- لحمية المبيض: وتتضمن الحبال الجنينية التي تكون

طليعة للجهاز الغدي الصماوي للمبيض بعد الولادة.

هناك أيضاً مجموعة من الأورام التي تتعدى التصنيف، وأخيراً يوجد أورام ثغوية أو ما يسمى الأورام النقيلية إلى المبيض (ناجئة عن انتقالات ورمية من أورام أخرى وتوضع في المبيض).

endocrine apparatus of the postnatal ovary.

There is also a group of tumors that defy classification, and finally there are secondary or metastatic tumors to the ovary.

- Although some of the specific tumors have distinctive features and are hormonally active, most are nonfunctional and tend to produce relatively mild symptoms until they reach a large size.
- Malignant tumors have usually spread outside the ovary by the time a definitive diagnosis is made. Some of these tumors, principally epithelial tumors, tend to be bilateral.

Abdominal pain and distention, urinary and gastrointestinal tract symptoms due to compression by the tumor or cancer invasion, and vaginal bleeding are the most common symptoms.

- The benign forms may be entirely asymptomatic and occasionally are found unexpectedly on abdominal or pelvic examination or during surgery

TUMORS OF SURFACE (MÜLLERIAN) EPITHELIUM

- *Most primary neoplasms in the ovary fall within this category.*
- The classification of epithelial tumors of the ovary is based on both differentiation and extent of proliferation of the epithelium.
- There are three major histologic types based on the differentiation of the neoplastic epithelium: *serous, mucinous, and endometrioid tumors.*
- The extent of epithelial proliferation is associated with the biologic behavior of the

بالرغم من أن بعض الأورام اللوحية لديها علامات مميزة

وفقالة هرمونياً، فإن معظمها يكون غير وظيفي ويميل

إنتاج أعراض خفيفة نسبياً إلى أن تصل هذه الأورام لحجم كبير.

-عادةً ما تنتشر الأورام الخبيثة إلى خارج المبيض ومع مرور

الوقت يُوضع التشخيص النهائي لها. بعض الأورام (وبشكل خاص الأورام الظهارية) تميل لأن تكون ثنائية الجانب.

وإن من أشيع الأعراض التي تنتج عن ضغط الورم أو

ارتشاحه للبنى المجاورة هي: الألم البطني وتمدد البطن

والنزف المهلي وأعراض بولية وهضمية.

يمكن للأورام السليمة أن تكون غير عرضية بشكل

كامل وعادةً

ما تُكتشف صدفةً أثناء الفحص البطني والحوضي أو أثناء العمل الجراحي.

أورام الظهارة السطحية (المولارية)

معظم الأورام البدئية في المبيض تنضوي تحت هذه الفئة.

يعتمد تصنيف الأورام الظهارية في المبيض على درجة تمايز الظهارية

ومدى تكاثرها.

-هناك ثلاثة أنماط نسيجية تعتمد على درجة تمايز

الظهارية الورمية:

مصلية، مخاطية، والورم الشبيه بطانة الرحم (وهو ورم على حساب عناصر ظهارية المبيض حيث يكون مشابه لأورام البطانة الرحمية).

-إن مدى تكاثر الظهارية يترافق مع السلوك البيولوجي الذي يسلكه الورم حيث يُصنف إلى:

1-حليم: تكاثر ظهاري ضئيل.

2-بيني أو حدي: تكاثر ظهاري

tumor and is classified as:

متوسط .

3- حيث تكثر ظهاري واضح مع غزو

وارتداد نحو اللحة.

- **Benign (Minimal Epithelial Proliferation),**
- **Borderline (Moderate Epithelial Proliferation),**
- **Malignant (marked epithelial proliferation with stromal invasion).**
- The benign tumors are often further classified based on the components of the tumors, which may include cystic areas (cystadenomas), cystic and fibrous areas (cystadenofibromas), and predominantly fibrous areas (adenofibromas).
- The borderline tumors and the malignant tumors can also have a cystic component, and when malignant they are sometimes referred to as cystadenocarcinomas.
- The tumors can be relatively small, or they can grow to fill the entire pelvis before they are detected.
- The origin of ovarian epithelial tumors is, at present, unresolved.
- The most widely accepted theory for the derivation of müllerian epithelial tumors is the transformation of coelomic epithelium.
- This view is based on the embryologic pathway by which the müllerian ducts are formed from the coelomic epithelium and evolve into:
 - Serous tumors that resemble fallopian tube epithelium.
 - Mucinous tumors that mimic the mucosa of the endocervix.
 - Endometrioid tumors that are similar to the glands of the endometrium
 - Clear cell tumors with glycogen-rich cells.

حيث تصنيف الأورام المبنية على المكونات التي يتألف منها

الورم والتي يمكن أن تحوي مناطق كيسية (ورم هدي

كيسي)، مناطق كيسية ليفية (ورم هدي ليفي كيسي)، مناطق

ذات هيمنة ليفية (ورم هدي ليفي).

- الأورام الحدية و الخبيثة يمكن أيضاً أن يكون لها مكون كيسي أيضاً

و بالنسبة للخبيثة يمكن أحياناً أن تسمى بالسرطانة الغدية

الكيسية.

يمكن للأورام أن تكون صغيرة أو أنها تنمو لتملأ كامل الحوض

قبل أن تُكتشف.

في الوقت الحاضر، إن منشأ الأورام الظهارية المبيضية لم يُبت بأمره بعد.

إن النظرية الأكثر قبولاً في منشأ الأورام الظهارية

المولرية هي استحالة الظهارية الجوفية (ظهارية

الجوف العام).

مجنينياً تتشكل قنوات مولر من ظهارة الجوف العام

وتتطور إلى:

- الأورام المصلية :و تشابه ظهارية نغير فالوب.

-الأورام المخاطية :وتحاكي مخاطية باطن عنق الرحم .

-الأورام البطانية : والتي تشابه غدد باطن الرحم .

أورام الخلايا الصافية(الرائقة) : حيث تكون الخلايا غنية بالغليكوجين مثل خلايا بطانة الرحم أثناء الحمل .

-الأورام الانتقالية : التي تشابه مخاطية المثانة.

-الأورام المختلطة.

like endometrial glands in pregnancy.

- Transitional cell tumors that resemble the mucosa of the bladder
- Mixed tumors.

إن الآلية الدقيقة التي تتشكل بها الكيمست غير معروفة، ولكن يعتقد أنها تنتج من الغلافات في الظهارية السطحية والتي تنخر اتصالها تدريجياً بالسطح وبالتالي تتشكل الكيمست.

- The exact mechanism by which the cysts develop is not known, but they are thought to result from invaginations of the surface epithelium that subsequently loses its connection to the surface.
- The cysts are most often lined by either mesothelial or tubal-type epithelium.
- The close association of ovarian carcinomas with either the ovarian surface epithelium or inclusion cysts may explain the development of extra-ovarian carcinomas of similar histology from coelomic epithelial rests (so-called endosalpingiosis) in the mesentery.
- However, this is clearly an oversimplification of the pathogenesis of ovarian cancer
- Regardless of their specific origin(s), ovarian epithelial tumors range from clearly benign to malignant tumors.
- Several recent studies have suggested that ovarian carcinomas may be broadly categorized into two different types based on pathogenesis:

تحتل الكيمست بواسطة ظهارية متوسطة أو ظهارية أنبوبية.

إن ترافق سرطانات المبيض مع الظهارية السطحية أو

الكيسة الإستمالية يمكن أن يفتر تطور سرطانات خارج المبيض

من نفس البنية النسيجية لبقايا الظهارية الجوفية (مثل الانتباذ البطاني البوقي) في المصاريق.

- على أية حال هذا يعتبر تبسيط شديد لمتشأ وتطور (امراضية) سرطان المبيض.

- بغض النظر عن المنشأ النوعي لها، الأورام الظهارية

المبيضية تتراوح بين السلامة التامة والخبثية.

- عدة دراسات حديثة اقترحت أن سرطانات المبيض

يمكن أن تصنف بشكل عام إلى نوعين مختلفين

اعتماداً على الإمبراضية :

تلك التي تنشأ بالترافق مع الأورام البينية.

تلك التي تنشأ ك أورام جديدة (تظهر بدون انذار).

- those that arise in association with borderline tumors
- those that arise as de novo carcinomas.
- Clinicopathologic studies have shown that well-differentiated serous, endometrioid, and mucinous carcinomas often contain areas of borderline tumors of the same epithelial cell type, whereas this association is rarely seen for moderately to poorly differentiated

أظهرت الدراسات السريرية الإمبراضية أن السرطانات المخاطية وشبيهة البطانية والمصلية جيدات التمايز غالباً ماتحتوي مناطق من أورام بينية (بين السلامة والخبثية) من نفس

نمط الخلايا الظهارية بينما هذا الترافق يكون نادراً في حالة السرطانات متوسطة وقليلة التمايز.

carcinoma.

الأورام المصلية

- (ورم سليم 70%) .. تبطن هذه الأورام الكهسية بواسطة خلايا ظهارية طويلة

اسطوانية مهدبة أو غير مهدبة وتملأ بمائل مصللي رائق .

جاءت من أن المصطلح (مصللي) يصف المائل ضمن الكهسة

إلا أنه أصبح مرادفاً للظهارية الشبيهة بالأنبوبية في هذه الأورام .

- الأورام السليمة والبنية والخبيثة مجتمعة تشكل حوالي 30% من جميع أورام المبيض وأكثر من 50% من الأورام الظهارية للمبيض .

Serous Tumors

- حوالي 70% من هذه الأورام تكون سليمة أو بنية و30% تكون خبيثة.

- These common cystic neoplasms are lined by tall, columnar, ciliated and nonciliated epithelial cells and are filled with clear serous fluid.

- تشكل السرطانات المصلية ما يعادل تقريباً 40% من جميع سرطانات المبيض وتعتبر أكثر الأورام المبيضية الخبيثة شيوعاً.

- Although the term serous appropriately describes the cyst fluid, it has become synonymous with the tubal-like epithelium in these tumors.

- في الأعمار بين (20-45 سنة) تعتبر الأورام السليمة والبنية

الأكثر شيوعاً .

- Together the benign, borderline, and

تحدث السرطانات المصلية في مراحل متأخرة من الحياة، بالرغم من ذلك وإلى حد ما يمكن أن تحدث باكراً في الحالات العائلية الوراثية.

malignant types account for about 30% of all ovarian tumors and just over 50% of ovarian epithelial tumors.

- About 70% are benign or borderline, and 30% are malignant.
- Serous carcinomas account for approximately 40% of all cancers of the ovary and are the most common malignant ovarian tumors.
- Benign and borderline tumors are most common between the ages of 20 and 45 years.
- Serous carcinomas occur later in life on average,

الإمراضية الجزيئية

- القليل معروف عن عوامل الخطورة التي تؤدي إلى تطور الأورام السليمة والحيدة.

- إن عوامل الخطورة للأورام المصلية الخبيثة (السرطانات المصلية) تكون أقل وضوحاً بالمقارنة مع الأورام التماسلية الأخرى ولكن عوامل كعدم الإستجابة والتجديف والتاريخ العائلي والحفريات الموروثة تلعب دوراً في تطور الورم.

though somewhat earlier in familial cases.

هناك معدل أعلى لحدوث السرطانات عند النساء اللواتي لديهن عدد ولادات أقل.

إن خلل تكون الغدد التناسلية عند الأطفال يترافق مع خطورة أكبر لحدوث سرطان المبيض.

السيدات بعمر 40-59 سنة واللواتي تناولن حبوب منع حمل

فموية (ذات نسبة متوازنة من الإستروجين والبروجسترون) أو خضعن لعملية ربط البوق قد قلّت عندهن نسبة تطور سرطان المبيض.

إن أهم عوامل الخطورة على الإطلاق هي العوامل الوراثية.

Molecular Pathogenesis

حيث أن الطفرات في كلا الجينين *BRCA1*, *BRCA2* تزيد الاستعداد لحدوث سرطان المبيض.

- Little is known about the risk factors for the development of the benign and borderline tumors.

الطفرات في الجين *BRCA1* تكون موجودة في 5% من المرضى الأصغر من 70 سنة ولديهم سرطان مبيض.

- Risk factors for malignant serous tumors (serous carcinomas) are also much less clear

إن نسبة الخطر المقيم لحدوث سرطان المبيض عند النساء

than for other genital tumors, but nulliparity, family history, and heritable mutations play a role in tumor development.

الحاملات لطفرات في الجينين *BRCA1* و *BRCA2* وعند عمر 70 سنة هي 20%-60%.

- There is a higher frequency of carcinoma in women with low parity.

ما اعتماداً على الدراسات المبريرية المرضية والجزئية.

أقترح مؤخراً أنه يمكن تصنيف سرطان المبيض المصلي إلى مجموعتين رئيسيتين :

- Gonadal dysgenesis in children is associated with a higher risk of ovarian cancer.

1- ذات درجة منخفضة (سرطانة جيدة التمايز).

- Women 40 - 59 years of age who have taken oral contraceptives or undergone tubal ligation have a reduced risk of developing ovarian cancer.

2- ذات درجة عالية (سرطانة متوسطة إلى قليلة التمايز).

- The most intriguing risk factors are genetic.

يعتمد التمييز بين الدرجتين أساساً على اللانمطية النووية وارتباطها مع بقاء المريض على قيد الحياة.

- mutations in both *BRCA1* and *BRCA2* increase susceptibility to ovarian cancer.

تشأ بعض السرطانات منخفضة الدرجة بالترافق مع أورام

مصلية بينية بينما معظم السرطانات عالية الدرجة

- *BRCA1* mutations occur in about 5% of patients younger than 70 years of age with ovarian cancer.

تشأ ك (سرطانات جديدة) بدون وجود آفة سابقة مميزة.

- The estimated risk of ovarian cancer in women bearing *BRCA1* or *BRCA2* mutations is 20% - 60% by the age of 70 years

معظم الحالات المسجلة لسرطانات المبيض عند النساء الحاملات لطفرات على الجينات *BRCA1* و *BRCA2* تكون سرطان مصلي عالي الدرجة ويكون لديهن طفرات على الجين *p53* بشكل شائع.

- Based on both clinicopathologic and molecular studies it has recently been proposed that serous ovarian carcinoma be divided into two major

groups:

- low-grade (well differentiated) carcinoma
- high-grade (moderately to poorly differentiated) carcinoma.

This distinction can be made on the basis of nuclear atypia and correlates with patient survival.

Some low-grade carcinomas arise in association with serous borderline tumors, while most high-grade carcinomas appear to arise de novo without a recognizable precursor lesion.

Almost all reported cases of ovarian carcinomas arising in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations are high-grade serous carcinoma and commonly have *p53* mutations.

- Close examination of these tumors has suggested that *a significant percentage of BRCA1- and BRCA2-related tumors arise from the epithelium lining the fimbriated end of the fallopian tube.*
- This finding has led investigators to speculate that at least some sporadic high-grade ovarian and so-called *primary peritoneal* serous carcinomas may also originate from the distal fallopian tube, an area of current investigation.

-أشار فحص هذه الأورام إلى أن نمية عامة من الأورام

المتعلقة بالجينات *BRCA1* و *BRCA2* تنشأ من

الظهارية المبطنه للنهاية الغشائية للبوق .

-هذه الموجودات قد قللت بعض الفاحصين لأن يفكروا بأنه و على الأقل يمكن لبعض من السرطانات المصلية المبيضية عالية الدرجة والتي تسمى أيضاً بالسرطانات المصلية اليريتوانية البدنية أن تنشأ من القسم البعيد للبوق، وهي منطقة تخضع للأبحاث في الوقت الحالي .

الصفات الشكلية

الورم المصلي بشكل نموذجي قد يتظاهر بالفحص العياني إما كأفة كيسية وفيها الظهارة الحليمية محتواة ضمن كيسات ليفية

الجدار (داخل كيسي) أو قد تكون ناتئة من سطح المبيض

الأورام الحميدة: نموذجياً تتظاهر بجدر كيسات لامعة رقيقة بدون تسمكات ظهارية أو مع نتوءات حليمية قليلة جداً

الأورام الحدية: تضم عدداً أكبر من النتوءات الحليمية

السرطانة الغدية الكيسية المصلية: الورم تقريباً صلب

مع مناطق نخرية و نزفية

من الشائع كون الورم ثنائي الجانب:

20% من الأورام الغدية الكيسية المصلية الحميدة

30% من الأورام الحدية المصلية

66% من السرطانات المصلية

نسبة عامة من كلا ورمي (الحددي المصلي و المصلي

الخبيث) يتضمن أو ينشأ من سطح المبيض

Morphology

- The characteristic serous tumor may present on gross examination as either a cystic lesion in which the papillary epithelium is contained within a few fibrous walled cysts (intracystic), or projecting from the ovarian surface.
- Benign tumors typically present with a smooth glistening cyst wall with no epithelial thickening or with small papillary projections.
- Borderline tumors contain an increased number of papillary projections.
- Serous cystadenocarcinoma The tumor is predominantly solid, with necrotic and hemorrhagic areas.
- Bilaterality is common, occurring in
20% of benign serous cystadenomas,
30% of serous borderline tumors,
66% of serous carcinomas.

A significant proportion of both serous borderline tumors and malignant serous tumors involve (or originate from) the surface of the ovary.

بالفحص النسيجي الكيمات مبطنة بظاهرة عمودية ذات أهداب كثيفة في الأورام الحبيدة , حليمات مجهرية صغيرة يمكن أن ترى

الأورام الحدية المصلية تبدي 1 تعدد أكثر للحليمات الضامة (حليمات اللحم) 2 , تطبق الظهارة و 3 لانموذجية خلوية متوسطة (لا يوجد مظاهر كتف كاملة) و 4 لكن النمو الارشاحي المخرب ضمن اللحم غير موجود (لا يوجد صفات خبيثة كاملة و بنفس الوقت ليس سليماً تماماً لذلك اسمو ورم حدي)

هذا التكاثر الظهاري عادة ينمو بشكل حليمي لطيف و يشار

إلى ذلك بالسرطانة الحليمية المجهرية و يعتقد أنه

مؤشر لمرطانة مصلية ذات درجة منخفضة (مرحلة ما قبل سرطانة غازية)

كميات أكبر من الكتل الورمية الحليمية أو الصلبة , لا انتظام في

كتلة الورم و تثبيت أو تشكل العقيدات في المحفظة هي دلائل

هامة على خبيثة محتملة

هذه الميزات نمونجية للسرطانة المصلية ذات الدرجة العالية

و التي تبدي مجهرياً أنماط نمو أكثر تعقيداً و ارتشاحات

أو امحاء (تدمير و تخريب) صريح للحمة

المبطنة (يعني مامنقول سرطانة إلا اذا صار غزو اللحم المبيض).

الخلايا الورمية ذات الدرجة العالية من التسرطن تبدي لانموذجية نووية واضحة كتعدد الأشكال و الأنماط الانقسامية الشاذة .

التكلسات متعددة المركز (أجسام بسموما) تميز الأورام المصلية ولكنها ليست نوعية للورم

- On histologic examination, the cysts are lined by columnar epithelium, which has abundant cilia in benign tumors. Microscopic papillae may be found.
- Serous borderline tumors exhibit increased complexity of the stromal papillae, stratification of the epithelium and mild nuclear atypia, but destructive infiltrative growth into the stroma is not seen.

الأورام المصلية المبيضية سواء عالية الدرجة أو منخفضة

لها ميل للانتشار إلى سطوح البريتوان و الترب و عادة ما تترافق مع وجود الحبن

كما في الأورام الأخرى سعة الانتشار خارج المبيض تحدد درجة المرض

المسلوك البيولوجي للأورام المصلية

- This epithelial proliferation often grows in a delicate, papillary pattern referred to as micropapillary carcinoma and is thought to be the precursor to low-grade serous carcinoma.
- Larger amounts of solid or papillary tumor mass, irregularity in the tumor mass, and fixation or nodularity of the capsule are important indicators of probable malignancy.
- These features are characteristic of high-grade serous carcinoma, which microscopically exhibits even more complex growth patterns and infiltration or frank effacement of the underlying stroma.
- The individual tumor cells in the high-grade carcinomas display marked nuclear atypia, including pleomorphism, and atypical mitotic figures.
- Concentric calcifications (psammoma bodies) characterize serous tumors, but are not specific for neoplasia.
- Ovarian serous tumors, both low- and high-grade, have a propensity to spread to the peritoneal surfaces and omentum and are commonly associated with the presence of ascites.
- As with other tumors, the extent of the spread outside the ovary determines the stage of the disease.

اعتماداً على درجة التمايز ، التوزع و صفات المرض في البريتوان اذا وجد

الأورام المصلية الحدية ربما تظهر من أو تمتد إلى

المسطوح البريتوانية كاتزراعات غير غازية و تبقى موضعية

و لا عرضية أو تنتشر ببطء مسببة انسداد أمعاء أو مشكلات

أخرى بعد عدة سنين

السرطانات المصلية ذات الدرجة المنخفضة قد تظهر مثل

الأورام المصلية الحدية و ربما تترافق مع ما يشار إليه

بافزراعات غازية لأنها تبدي تدمير و نمو ارتشاحي مشابه

للاتنقالات السرطانية

على أية حال، السرطانات منخفضة الدرجة حتى عندما تنتشر

خارج المبيض عادة ما تتطور ببطء و المرضى ربما يعيشون

لفترة طويلة نسبياً قبل أن يموتوا بسبب المرض

على النقيض فإن السرطانات مرتفعة الدرجة عادة ما تعطي -

نقائل بشكل واسع عبر البطن إلى حين وقت كشفها ، هذه

الموجودات تترافق مع تدهور سريري سريع

ختاماً: التصنيف المرضي الدقيق للورم حتى لو انتشر إلى

البريتوان يكون وثيق الصلة بالإنداز و باختيار العلاج

The biologic behavior of serous tumors

- depends on degree of differentiation, distribution, and characteristics of the disease in the peritoneum, if present.
- Borderline serous tumors may arise from or extend to the peritoneal surfaces as noninvasive implants, remaining localized and causing no symptoms, or slowly spread, producing intestinal obstruction or other complications after many years.

معدل الحياة لخمس سنوات للأورام الحدية التي ما زالت محصورة ضمن كتلة المبيض 100% و الأورام الخبيثة التي لا زالت محصورة ضمن كتلة المبيض هي 70% أما إذا وصلت إلى البريتوان فالحدية 90% و الخبيثة 25%

الأورام المخاطية

- low-grade serous carcinomas can arise in borderline serous tumors and may be associated with what are often referred to as invasive implants because they demonstrate destructive, infiltrative growth, similar to metastatic carcinoma.
- However, the low-grade carcinomas even when spread outside the ovary often progress slowly, and patients may survive for relatively long periods before dying of disease.
- In contrast, high-grade tumors are often widely metastatic throughout the abdomen at the time of presentation. These findings are associated with rapid clinical deterioration.

Consequently, careful pathologic classification of the tumor, even if it has extended to the peritoneum, is relevant to both prognosis and selection of therapy.

The 5-year survival rate for borderline and malignant tumors confined within the ovarian mass is, respectively, 100% and 70%, whereas the 5-year survival rate for the same tumors involving the peritoneum is about 90% and 25%, respectively.

الأورام المخاطية أقل شيوعاً من الأورام المصلية

تشكل 30% من مجمل أورام المبيض

تحدث بشكل أساسي في منتصف حياة البالغة و هي نادرة قبل البلوغ أو بعد اليأس

80% حميدة أو حدية و حوالي 15% خبيثة

المرطاة المخاطية المبيضية البدنية غير شائعة نسبياً

و تشكل 5% من مجمل مرطقات المبيض

الإمراضية الجزئية (دراسة المرض من الفاحية الجزئية)

حمل الأورام المصلية قليلاً ما نعرف حول الآلية الإمراضية لأورام المبيض المخاطية

-على أية حال , دراسات حديثة اقترحت أن الأورام المخاطية ربما تتضمن عوامل خطيرة مختلفة تتضمن التئخين و الذي

لم يكن عامل خطورة للأورام المصلية المبيضية

طفرات في *kras* تكون شائعة في الأورام الغدية الكيسية

المخاطية الحميدة (58%) و في الأورام الحدية

المخاطية 75-86% و في السرطانة المخاطية

المبيضية البدنية 85%

لذلك طفرات *kras* ربما تحصل في مراحل باكراً من تطور

هذه الأورام

التغيرات الشكلية

عيانياً , تتميز الأورام المخاطية للمبيض عن الأورام

المصلية بعدة طرق :

Mucinous Tumors

- Mucinous tumors are less common than serous tumors, accounting for about 30% of all ovarian neoplasms.
- They occur principally in middle adult life and are rare before puberty and after menopause.
- Eighty percent are benign or borderline, and about

1- ندرة مشاركة سطح المبيض فيه (لا يوجد تئبات)

2- أقل احتمالاً أن تكون ثنائية الجانب : أقل من 5% فقط من الأورام الغدية الكيسية المخاطية البدنية و المرطانات الغدية الكيسية المخاطية تكون ثنائية الجانب

3- الأورام المخاطية تميل لأن تنتج مكونات كيسية أكبر ,

بعض الكتل وصل وزنها إلى 25 كغ !!!

4- تظهر عيانياً كأورام متعددة المماكن مملوءة بمائل نتن

جيلاتيني غني بالبروتينات السكرية

15% are malignant.

- Primary ovarian mucinous carcinomas are relatively uncommon and account for fewer than 5% of all ovarian cancers.

الاورام المخاطية المبيضية تنقسم إلى قسمين

أساسيين (تحديداً الأورام الحنية):

Molecular Pathogenesis.

- Like serous tumors, little is known about the pathogenesis of mucinous ovarian tumors.
- However, recent studies have suggested that mucinous tumors may have different risk factors, including smoking, which is not a risk factor for serous ovarian tumors.
- Mutations in *KRAS* are common in benign mucinous cystadenomas (58%), mucinous borderline tumors (75% - 86%), and in primary ovarian mucinous carcinomas (85%).
- Thus, *KRAS* mutations may occur early in the development of these neoplasms

الأول و المعروف بالمعوي و يمتلك بطانة ظهارية ذات خلايا

كأسية و خلايا باقث و الخلايا الحنية الصماوية و يمتاز بإفراز

أنواع المخاط الذي يفرز بالجهاز الهضمي كالمخاط المعدي

المعوي أو المخاط البنكرياسي الصفراوي و يقوم بإفراز الهرمونات الهضمية كالليباز و التربسين و الأميلاز و السكراز

& الثاني يشار إليه كـ (باطن غش الرحم) أو (مولر) و يتميز ببنية

حليمية مشابهة للأورام المصلية لكن ببطانة من خلايا طولانية غير

مهتجة مع نوى قاعدية و مخاط داخل خلوي وافر

النمط الخبيث للأورام المخاطية يتظاهر بلانمونية

خلوية , زيادة تطبق الخلايا و زيادة تركيب الغدد و

الحليمات (مظهر يزر صلب متبرعمة) و مناطق

من غزو اللحمية

-لأن كلا نوعي الأورام (الحنية و الغنيثة) تشكل غدد مركبة في

اللحمية فإن توثيق وجود غزو لحمية ذو حدود واضحة من الصعب

تأكيد أو الجزم به(على عكس الأورام المصلية التي كان غزو اللحمية مشخص للخبيثة)

Morphology.

- In gross appearance, the mucinous tumors differ from the serous variety in several ways They are characterized by:
- Rarity of surface involvement
- less frequently bilateral: only 5% of primary mucinous cystadenomas and mucinous cystadenocarcinomas are bilateral.
- Mucinous tumors tend to produce larger cystic masses; some have been recorded with weights of more than 25 kg.
- They appear grossly as multiloculated tumors filled with sticky, gelatinous fluid rich in glycoproteins.

اختيار العينات الدقيقة للفحص المجهرى هو عملية أساسية.

حالة سريرية تعرف بالورم المخاطي الصفاقي الكاذب , تعرف من

خلال :

- حين مخاطي واسع , تنبتات كيسية ظهارية على سطوح البريتوان

- التصاقات

- غالباً ورم مخاطي في المبيضين

قد يسبب الورم المخاطي الصفالي الكاذب إذا كان واسعاً جداً اتسداد الأمعاء و الموت

- ovarian mucinous tumors (particularly those of a borderline nature) have been divided into two major types
- The first and most common type is referred to as *intestinal*, and is characterized by an epithelial lining with goblet cells, Paneth cells, endocrine cells, the secretion of gastrointestinal and pancreatobiliary type mucin and the production of intestinal enzymes such as lipase, trypsin, amylase, and sucrase.
- The second type of mucinous ovarian neoplasm, referred to as *endocervical or müllerian*, is characterized by a papillary architecture similar to that of serous tumor but with a lining of tall nonciliated cells with basally located nuclei and abundant intracellular mucin
- The *malignant* type of mucinous tumor is characterized by cell atypia, increased layering of cells, greater complexity of the glands and papillae (budding, bridging, appearance of solid foci), and areas of stromal invasion.
- Because both borderline and malignant mucinous cystadenomas form complex glands in the stroma, the documentation of clear-cut stromal invasion, which is easily ascertained in serous tumors, is more difficult.
- thorough sampling for microscopic examination is essential.
- A clinical condition referred to as *pseudomyxoma peritonei* is defined by:
 - extensive mucinous ascites, cystic epithelial implants on the peritoneal surfaces,
 - adhesions,
 - frequently mucinous tumor involving the ovaries.
- Pseudomyxoma peritonei, if extensive. may result in

بالتاريخ الطبي كان يعتقد أن عدد من حالات الورم المخاطي

الصفالي الكاذب عند النساء كان سببها أورام مخاطية مبيضية بدنية

على العموم , أدلة حديثة تشير إلى وجود (في معظم الحالات) ورم

مخاطي خارج مبيضي بدني (عادة في الزائدة الدودية) مع

انتشار مبيضي و بريوتواني ثانوي (يعني منشأ الورم المخاطي الكاذب إما من المبيض أو الزائدة)

-لأن غالبية الأورام المخاطية المبيضية البدنية أحادية الجانب فإن الحالات ثنائية الجانب تفرض استبعاد أن يكون الورم ذو أصل غير مبيضي

الأورام الشبيهة ببطانة الرحم

تشكل 20% من مجمل سرطانات المبيض

تفرق عن الأورام المبيضية المخاطية أو المصلية بوجود

غدد أنبوبية تشابه بشكل كبير بطانة الرحم الحميدة أو

الخبيثة

تظهر بوجود انتباز بطاني رحمي و غالباً مترافقة مع مناطق من أورام حدية.

-على الرغم من أن هذه الأورام غير شائعة كثيراً مقارنة بالمصلية

أو المخاطية فإننا نعلم الكثير عن التغيرات الجينية الخلوية المترافقة

مع تطورها إذ أظهرت دراسات حديثة على الفئران التراكب الجيني

الجزيني لهذه الأورام مع سرطانات بطانة الرحم

15 - 30 % من سرطانات المبيض شبيهة ببطانة الرحم مترافقة

مع سرطانات بطانة الرحم إلا أن الإنذار الجيد النسبي لبعض

الحالات يرجح أن يكون الورمين قد ظهرأ بشكل مستقل أكثر من أن

يكون السبب نقائل من أحدهما إلى الآخر (أي كل ورم منهما تشكل بشكل منفصل عن الآخر)

الآلية المرضية

Intestinal obstruction and death.

- Historically, it was thought that many cases of pseudomyxoma peritonei in women were due to primary ovarian mucinous neoplasms.
- However, recent evidence points to the presence, in most cases, of extraovarian (usually appendiceal) primary mucinous tumor with secondary ovarian and peritoneal spread.
- Because the majority of primary mucinous ovarian tumors are unilateral, bilateral presentation of mucinous tumors always requires exclusion of a non-ovarian origin.

حوالي 15 - 20 % من حالات سرطانات شبيهة بطانة الرحم ترافقت مع الانتباذات لبطنية الرحم , على الرغم من إمكانية نشوءها مباشرة من ظهارة سطح المبيض

النساء اللواتي يظهر عندهن الورم مترافقاً مع الانتباذات بطانية

رحمية عادة أصغر بعدد من اللواتي يظهر الورم عندهن

غير مترافق مع الانتباذات (يعني المترافق مع الانتباذ يشاهد بصعوبة)

40 % تشمل المبيضين و مثل هذه الحالات الثنائية

عادة (وليس دائماً) يمتد الورم إلى ما بعد المسيل التناسلي

+ الدراسات الجزيئية وجدت بشكل متكرر تغيرات في

الجين pten الكابح للورم و في

الجينان: b-catenin و kras الورميان

كما في سرطان باطن الرحم الموجود في البطانة الرحمية

فإن طفرات p53 هي شائعة في الأورام قليلة التمايز

و مما يلفت الانتباه أنه في سرطان المشابه لبطانة الرحم المترافق مع الانتباذات البطانية فإن طفرات متمثلة على الجين pten وجدت

في كلا خلايا السرطان و الانتباذ مما يرجح أن طفرات pten ربما

يكون لها دور في التطور نحو الخباثة

عيانياً السرطان المشابه لباطن الرحم قد يظهر بشكل كيسوي أو

كتلة صلبة

المحتوى يميل لأن يكون نازقاً أكثر منه في الأورام المخاطية أو

المصلية و التشكلات الحليمية عادة غائبة أو غير واضحة (مافي تنبتات)

مجهرياً الورم مشابه بشكل كبير للمظهر المعتاد لسرطان بطانة الرحم الخدي لذلك كان هكذا اسمه

معظم الحالات متميزة بشكل جيد مع أو بدون تشكلات حليمية , نصف

الأورام لها بؤر حوّل للخلايا المسطحة

الحياة لمدة 5 سنوات مع ورم مرحلة 1 نسبتها 75%

Endometrioid Tumors

- Account for approximately 20% of all ovarian cancers.
- Endometrioid tumors are distinguished from serous and mucinous tumors by the presence of tubular glands bearing a close resemblance to benign or malignant endometrium.
- Endometrioid carcinomas may arise in the setting of endometriosis and are occasionally associated with areas of borderline tumor.
- Although these tumors are less common than either serous or mucinous tumors, more is known about the molecular genetic alterations associated with their development. Molecular genetic overlap with endometrioid carcinomas of the endometrium.
- 15% - 30% of ovarian endometrioid carcinomas are accompanied by carcinoma of the endometrium, and the relatively good prognosis in such cases suggests that the two may arise independently rather than by metastatic spread from one another.

Pathogenesis

ورم برنر

- About 15% - 20% of cases with endometrioid carcinoma coexist with endometriosis, although an origin directly from ovarian surface epithelium is also possible.
- The women with associated endometriosis are usually about a decade younger than women with endometrioid carcinoma that is not associated with endometriosis.
- Forty percent involve both ovaries, and such bilaterality usually, though not always, implies extension of the neoplasm beyond the genital tract.
- Molecular studies have found relatively frequent mutations in the *PTEN* tumor suppressor gene and in the *KRAS* and β -catenin oncogenes.
- Similar to endometrioid carcinomas of the endometrium, *p53* mutations are common in the poorly differentiated tumors.
- Interestingly, in endometrioid carcinomas associated with endometriosis, identical *PTEN* mutations have been detected in both the carcinoma and the endometriosis, suggesting that *PTEN* mutations may precede the development of malignancy.
- Grossly, endometrioid carcinoma may present as a cystic or solid mass.
- The content tends to be hemorrhagic rather than serous or mucinous. Visible papillary formations are usually absent or inconspicuous.
- Microscopically, the tumors resemble greatly the appearance of the ordinary type of endometrial adenocarcinoma hence their name.

يصنف على أنه ورم ليفي غدي (سليم) ففيه المكونات الظهارية تتألف من

أعشاش من خلايا ظهارية انتقالية مشابهة تلك المبطنة

للمثانة

و بشكل أقل شيوعاً أعشاش تحوي كبيسات مساحات غدية مبطنة

بخلايا عمودية مفرزة للمخاط .

هذه الأورام يمكن أن يكون صلب أو كيسي و غالباً وحيد الجانب بنسبة

90% و يتراوح من أقل من 1 سم حتى 20 - 30 سم

++ اللحمية اللبغية تشابه تلك الموجودة في المبيض الطبيعي و تعلم

بأعشاش الخلايا الظهارية ذات الحدود الواضحة المشابهة لظهارية

السبيل البولي غالباً مع غدد مخاطية في مراكز تلك الأعشاش

++ معظم أورام برنر حميدة.. لكن أورام حثية (ورم برنر التكاثري) و

وبعض الحالات الخبيثة تم تسجيلها

تقارير عدة أكدت أن حدوث الأورام المبيضية المكونة

(كلياً أو جزئياً) من ظهارة ورمية مشابهة لسرطانة

الظهارة الانتقالية للمثانة لكن بدون تواجد بقية مكونات

ورم برنر يعرف بسرطان الخلايا الانتقالية .

اكتشاف و الوقاية من الأورام الظهارية السطحية :

لأن سرطانات المبيض غالباً ما تبقى غير مشخصة حتى تصبح كبيرة أو إذا كانت

ناشئة على سطح المبيض من مكان ما على السطح ينتشر بسهولة و يسر إلى

الحوض , العديد من المرضى يتم فحصهم للمرة الأولى بعد أن تكون الأفات غير

محصورة في المبيض (يعني بتكون عطلت نقائل عند التشخيص)

هذا ربما يكون السبب الرئيسي لمعدلات الحياة النسيبة (5 أو 10

سنوات) المنخفضة لتلك النسوة مقارنة مع معدلات الحياة في حالات

سرطانات المنق أو البطانة

- Most are well differentiated, with or without papillary formations. Half of the tumors have foci of squamous metaplasia.
- The 5-year survival rate for patients with stage I tumors is approximately 75%.

لذلك الأسباب فإن التشخيص الباكر و الوقاية هي من أولى الأولويات
4.4 العلامات الكيميائية النوعية لمستضدات الورم او منتجات الورم
في بلاسما المرضى مطلوبة بقوة .

أحد تلك المنتجات أو المستضدات هو **ca-125** وهو بروتين سكري
عالي الوزن الجزيئي و يتواجد في المصل عند 80% من مرضى
السرطانات المصلية و المشابهة لبطانة الرحم

8. على الرغم من ان هذه الواسمات عادة تستخدم لمراقبة تطور
المرض بعد التشخيص فإنه لم يتم إثباتها لتكون واسمات موثوقة لأن
ازدياد مستوى **ca-125** ممكن أن يحدث في حالات تهيج البريتوان
الغير النوعية (مثل انتباذات بطانة الرحم في البريتوان , الالتهابات)
الوقاية من سرطانات المبيض تبقى هدف صعب المثل لكن ربط نفيير
فالوب و المعالجة بموانع الحمل مرتبطة بانخفاض هام في الخطر

يشكل نمبي

Brenner Tumor

- Brenner tumors are classified as *adenofibromas* in which the epithelial component consists of nests of transitional-type epithelial cells resembling those lining the urinary bladder.
- Less frequently, the nests contain microcysts or glandular spaces lined by columnar, mucin-secreting cells.
- These neoplasms may be solid or cystic, are usually unilateral (90%), and vary in size from less than 1 cm to 20-30 cm.
- The fibrous stroma, resembling that of the normal ovary, is marked by sharply demarcated nests of epithelial cells resembling the epithelium of the urinary tract, often with mucinous glands in their center.
- Most Brenner tumors are benign, but borderline (proliferative Brenner tumor) and malignant counterparts have been reported.
- Several reports have emphasized the occurrence of ovarian tumors that are composed in part or

الاستخدام المديد لموانع الحمل قلل الخطر إلى النصف عند النساء ذوات القصة
العائلية لسرطانات المبيض

ربط البوق خفف الخطر إلى النصف وربما يكون فعالاً في مجموعات من النساء
ذوات طفرات في **brca** أو لديهن قصة عائلية لسرطانات المبيض
استراتيجيات المسح تعتمد على تحديد النساء ذوات معدل الخطورة
المرتفع (لديهن طفرات **brca**) و استخدام عملية اسنصال البوق و
المبيض الوقائي هو أمر نمونجي و لكن الأثر طويل الأمد لهذه

الأساليب على معدلات الوفيات لسرطانات المبيض يجب أن تتم درساتها و تحديدها

اورام الخلايا المنتشة

تشكل 15 – 20 % من مجمل أورام المبيض

معظمها أورام عجائبية كيميائية حميدة لكن الباقي (الموجود

في الطفولة

و بداية البلوغ) لها أثر أعلى للملوك الخبيث و

تسبب مشاكل بالفحص النسيجي و بالمعالجة

إنها تحمل تشابه ملحوظ مع أورام الخلايا المنتشرة في الخصية الذكرية و تظهر بظروف مشابهة

تقسم إلى ثلاث تصنيفات:

1- ناضجة حميدة

2- غير ناضجة خبيثة

3- أحادية الأديم (ذات شكل نسيجي واحد.. يعني يتشكل من نوع واحد من الوريقات)

الأورام العجائنية (المسخية) الحميدة (الناضجة):

معظم الأورام العجائنية الحميدة كيميائية و تعرف باللغة السريرية باسم

الكيميسات الجلدياتية (نسميها هكذا عندما تكون مغطاة بالجلد)

تتواجد عند النساء الشابات خلال سنين النشاط التناسلي

قد تكشف بالصدفة لكن معظم الحالات ترتبط بأعراض سريرية

تتعلق بوجود كتلة

مورفولوجياً

الأورام المسخية الحميدة ثنائية الجانب في 10 - 15 % من الحالات

عادةً تكون كيسات وحيدة المسكن تحوي شعر و مواد دهنية متجينة

بالقطع نرى جدار رقيق مبطن ببشرة مجمدة و غير شفافة بلون رمادي إلى أبيض . من هذه البشرة تنبثق جذلات من الشعر بشكل جلي

خلال الجدار من الشائع مشاهدة بنى سنية و مناطق من التكلس

بالدراسة المجهرية التقليدية نشاهد في 100% من هذه الأورام بنى

مشتقة من الأديم الظاهر

entirely of neoplastic epithelium similar to transitional carcinoma of the bladder but without a coexisting Brenner component. Though often referred to as transitional cell carcinoma

- Because ovarian carcinomas often remain undiagnosed until they are large, or originate on the ovarian surface from where they readily spread to the pelvis, many patients are first seen with lesions that are no longer confined to the ovary.
- This is perhaps the primary reason for the relatively poor 5- and 10-year survival rates for these patients, compared with rates in cervical and endometrial carcinoma. For these reasons, both early diagnosis and prevention are top priorities.

- Specific biochemical markers for tumor antigens or tumor products in the plasma of these patients are being sought vigorously. One such marker, known as CA-125, is a high-molecular-weight glycoprotein present in the serum of more than 80% of patients with serous and endometrioid carcinomas.

- Although this marker is often used to monitor disease progression after diagnosis, it has not proven to be a reliable marker because elevations in CA-125 can occur with nonspecific irritation of the peritoneum (e.g., endometriosis, inflammation).

- Prevention of ovarian cancer remains an elusive goal, but both fallopian tubal ligation and oral contraceptive therapy are associated with significant reductions in relative risk.

- Long-term contraceptive use has reduced risk by half in women with a family history of ovarian cancer

- Tubal ligation reduces risk by more than half and may be effective in subsets of women with BRCA mutations and family history of ovarian cancer.

- Screening strategies based on identifying women at

risk (positive for *BRCA* mutations) and using prophylactic salpingo-oophorectomy are currently standard, but the long-term impact of these approaches on ovarian cancer death rates remains to be determined.

GERM CELL TUMORS

- Germ cell tumors constitute 15 -20% of all ovarian tumors.
- Most are benign cystic teratomas, but the remainder, which are found principally in children and young adults, have a higher incidence of malignant behavior and pose problems in histologic diagnosis and in therapy.
- They bear a remarkable similarity to germ cell tumors in the male testis and arise in a similar manner.
- Teratomas are divided into three categories:
 - ☒ mature (benign)
 - ☒ immature (malignant)
 - ☒ monodermal or highly specialized.

Mature (Benign) Teratomas

- Most benign teratomas are cystic and are better known in clinical parlance as *dermoid cysts*.
- Cystic teratomas are usually found in young women during the active reproductive years.
- They may be discovered incidentally, but most cases are associated with clinically symptoms relating to the mass.

++ جدار الكيسة مؤلف من ظهارة مطبقة مسطحة مبطنه بغدد دهنية و

جذلات شعرية و غيرها من بنى الملحقات الجذدية

في معظم الحالات قد نرى بنى من طبقات منتشرة أخرى مثل الغضاريف

, العظام , النسيج الدريقي و النسيج العصبي

حوالي 1% من الكيسات الجذائوية تخضع لتحول خبيث للبنى الموجودة

فيها مثل (سرطان درقي , ورم ميلانيني لكن الأشيع هو سرطان

الخلايا الشائكة)(يعني فقط ب 1% من الحالات يمكن مشاهدة واحد من النسيج الموجودة ضمن المصغوم خبيث).

في نماذج نادرة , الورم المعجائبي الحميد يكون صلباً و مؤلفاً بالكامل

من بنى متغايرة المنشأ ذات مظهر حميد و ناشئة من الطبقات المنتشرة

الثلاثة كلها (من كل الأديمات)

هذه الأورام من المحتمل أن يكون لها نفس المنشأ النسيجي للكيسات

الجذائوية و لكن ينقصها التمايز الراجح لتكون بنى مشتقة من الأديم

الظاهر

هذه الأورام قد يكون من الصعب أن تتمايز من الأورام المسخية غير

الناضجة الخبيثة

منشأ الأورام المسخية ظل مسألة ساحرة لقرون .

النمط النووي لتقريباً كل الأورام المسخية المبيضية الحميدة هو

46XX و كنتيجة لتقنيات الشرائط الصبغية و توزع الاختلافات

الرحلانية للأنزيمات في الخلايا الطبيعية و المسخية , أصبح من

المرجح القول أن هذه الأورام تنشأ من الببيضة بعد الانقسام المنصف

الأول .

اشتقاقاً أخرى أيضاً قد اقترضت.

الأورام المعجائبية أحادية الأدمة (الأديم) أو الأورام المسخية جيدة التمايز:

هي مجموعة من الأورام النادرة و المميزة أكثرها شيوعاً هي السلعة المبيضية و الورم السرطاوي

هي دائماً أحادية الجانب بالرغم من أن أورام مسخية على الجانب المقابل قد تكون موجودة.

السلعة المبيضية مكونة بالكامل من نسيج درقي ناضج و من المهم معرفة أن هذه الاورام الدرقية قد تكون وظيفية بشكل مفرط مما يسبب فرط نشاط درق

Morphology

- Benign teratomas are bilateral in 10% - 15% of cases.
- Characteristically they are unilocular cysts containing hair and cheesy sebaceous material.
- On section, they reveal a thin wall lined by an opaque, gray-white, wrinkled epidermis. From this epidermis, hair shafts frequently protrude. Within the wall, it is common to find tooth structures and areas of calcification.
- In a classic microscopic study, ectodermal derivatives found in 100% of the tumors
- the cyst wall is composed of stratified squamous epithelium with underlying sebaceous glands, hair shafts, and other skin adnexal structures.
- In most cases structures from other germ layers can be identified, such as cartilage, bone, thyroid tissue, and neural tissues.
- About 1% of the dermoids undergo malignant transformation (e.g., thyroid carcinoma, melanoma, but most commonly, squamous cell carcinoma).
- In rare instances a benign teratoma is solid and composed entirely of benign-looking heterogeneous collections of tissues and organized structures derived from all three germ layers.
- These tumors presumably have the same histogenetic origin as dermoid cysts but lack preponderant differentiation into ectodermal derivatives.
- These neoplasms may be difficult to differentiate, on gross inspection, from the malignant, immature teratomas.

الورم السرطاوي المبيضي و الذي من المحتمل أنه ينشأ من ظهارة معوية في ورم مصفي قد يكون أيضاً فعالاً (تحديداً الأورام اكبر من 5

سم تنتج 5- هيدروكسي تريبتامين و تسبب المتلازمة السرطاوية)

الورم السرطاوي المبيضي الأولي ممكن أن يميز عن النقاقل

السرطاوية المعوية و التي تكون دائماً ثنائية الجانب . فقط 2% من

الأورام السرطاوية تعطي نقائل .

الأورام المسخية (العجائنية) غير الناضجة الخبيثة: (أشيم الشئ) هي الأورام المنصبة الخصوية . أما المبيض فتقليل)

(ورم خبيث)

هي نادرة و تختلف عن الأورام المسخية الحميدة بأن النسيج المكونة

تشابه نسيج المضغة و النسيج الجنينية غير الناضجة

يوجد الورم بشكل أساسي في اليافعين قبيل البلوغ و الشابات

متوسط العمر هو 18 سنة

مورفولوجياً : هذه الاورام كبيرة و لها سطح خارجي ناعم

++ بالقطع لها بنية صلبة (أو شبه صلبة) يوجد مناطق من النخر و

الزف . قد نجد شعر , مواد دهنية , غضروف , عظم و تكلسات

بالفحص المجهرى يوجد كميات متباينة من الظهارة العصبية غير الناضجة و الغضروف و العظم و العضلات و غيرها .

لديها خطر كبير لانتشار خارج مبيضي تال اعتماداً على درجة الورم (من 1 إلى 3) و يعتمد على نسبة الأنسجة الحاوية على الظهارة العصبية غير الناضجة (الظهارة العصبية الغير ناضجة هي التي بتحدد الإنتذار)

الأورام المسخية غير الناضجة تنمو بسرعة و عادة

ما تغتفرق المحفظة و تنتشر إما للمجاورات

أو لأماكن بعيدة

علاجها يشمل الجراحة و المعالجة الكيميائية

متعددة الأدوية

- The origin of teratomas has been a matter of fascination for centuries.
- The karyotype of almost all benign ovarian teratomas is 46, XX and from the results of chromosome banding techniques and the distribution of electrophoretic variants of enzymes in normal and teratoma cells, it has been suggested that the tumors arise from an ovum after the first meiotic division.
- Other derivations have also been proposed.

اورام المرحلة الأولى لها إنذار جيد

الدرجات الأعلى في حال بقائها محصورة ضمن المبيض

تعالج بشكل

أمامي عن طريق المعالجة الكيميائية الوقائية

معظم النكس يتطور خلال أول سنتين و غياب المرض

خلال هذه الفترة يحمل فرصة ممتازة للتعافي.

Monodermal or Specialized Teratomas

- The specialized teratomas are a remarkable, rare group of tumors, the most common of which are *struma ovarii* and *carcinoid*.
- They are always unilateral, although a contralateral teratoma may be present.
- *Struma ovarii* is composed entirely of mature thyroid tissue. Interestingly, these thyroïdal neoplasms may hyperfunction, causing hyperthyroidism.
- The ovarian carcinoid, which presumably arises from intestinal epithelium in a teratoma, may also be functional, particularly large (>7 cm) tumors, producing 5-hydroxytryptamine and the carcinoid syndrome.
- Primary ovarian carcinoid can be distinguished from metastatic intestinal carcinoid, which is virtually always bilateral. Only about 2% of carcinoids metastasize.

p: (الورم الإنتاشي)

النتشوم يمكن اعتباره النظير المبيضي

لمنيوم الخصية

يشكل 2% من مجمل سرطانات المبيض و أيضاً يشكل حوالي نصف

اورام الخلايا المنتشة الخبيثة (هو أشيع ورم خلايا منتشة خبيث)

يمكن أن تحدث بالطفولة و لكن 75% منها تحدث في العقد الثاني أو الثالث ، بعضها تحدث عند مرضى خلل تكون الأفتاد المتضمنة الخنونة الكاذبة

معظم هذه الاورام ليس لها وظيفة غدية صماوية (غير مفرزة)

كل النتشومات خبيثة لكن درجة اللانمونية النسيجية تتباين ، تلتها

فقط تكون عدوانية (مظاهر الكشم)

Immature Malignant Teratomas

- These are rare tumors that differ from benign teratomas in that the component tissues resemble embryonal and immature fetal tissue.
- The tumor is found chiefly in prepubertal adolescents and young women, the mean age being 18 years.
- Morphology. The tumors are bulky and have a

لهذا ، الورم أحادي الجانب و الذي لم يخترق المحفظة و لم ينتشر يحمل إنذار جيد (96% نسبة شفاء) بعد عملية استئصال بوق و مبيض

بسيطة

هذه الأورام تستجيب للعلاج الكيميائي و حتى تلك التي امتدت خارج

المبيض يمكن أن تشفى (نسبة شفاء إجمالية تجاوزت 80%)

smooth external surface.

- On section they have a solid (or predominantly solid) structure. There are areas of necrosis and hemorrhage. Hair, sebaceous material, cartilage, bone, and calcification may be present.
- On microscopic examination there are varying amounts of immature neuroepithelium, cartilage, bone, muscle, and others.
- An important risk for subsequent extra-ovarian spread is the histologic grade of tumor (I through III), which is based on the proportion of tissue containing immature neuroepithelium.
- Immature teratomas grow rapidly, frequently penetrate the capsule, and spread either locally or distantly.
- The treatment of immature teratoma consists of surgery plus multidrug chemotherapy.
- Stage I tumors, however, particularly those with low-grade (grade 1) histology, have an excellent prognosis.
- Higher grade tumors confined to the ovary are generally treated with prophylactic chemotherapy.
- Most recurrences develop in the first 2 years, and absence of disease beyond this period carries an excellent chance of cure.

مورفولوجياً

عادة أحادية الجانب (80-90%) معظمها أورام صلبة تتغافر بالحجم

من عقيدات بالكاد ترى إلى كتل تملأ كامل البطن

بشكل مشابه للمنيوم ، تتألف من خلايا حوصلية كبيرة ذات سيتوبلازما

رائقة و حدود خلوية واضحة و أنوية منتظمة مركزية التوضع

الخلايا التشمومية تتجثر على شكل صفائح أو حبال منفصلة بلحمة

لبغية ضئيلة مرتشحة بخلايا لمفاوية ناضجة و مناطق من أورام

حبيبية .

ورم جيب الأديم الباطن (الكيس المحي)

هذا الورم نادر لكنه ثاني أشيع ورم خبيث ذو أصل من الخلايا المنتشة

اعتقد أنه مشتق من تمايز الخلايا المنتشة الخبيثة عبر سلالة الكيس المحي خارج المصفي (ينشأ من الخلايا التي لا تشكل الجنين)

بشكل مشابه للكيس المحي الطبيعي الورم غني بألفا فيتو بروتين

الميزة النصبجية المميزة هي بنية تشبه الكبيبة مكونة من وعاء دموي

مركزي محاط بخلايا منتشة ضمن فراغ مبطن بخلايا منتشة (أجسام

شيلر-دوفال)

قطيرات الهياطين داخل و خارج خلوي المميزة تكون موجودة في كل

الأورام و بعضها تصطبغ لوجود ألفا فيتو بروتين بالتكتنيات المناعية

معظم المرضى أطفال أو شابات يشتكون من ألم بطني و كتلة حوضية

تتطور بسرعة

هذه الأورام عادة ما تظهر في مبيض واحد لكنها تنمو بسرعة و بشكل عدواني

بشكل منتظم تكون قاتلة خلال سنتين من التشخيص لكن بمشاركة المعالجة الكيميائية تحسنت هذه النتيجة

Dysgerminoma

- The dysgerminoma is best considered as the *ovarian counterpart of the seminoma of the testis*.
- Dysgerminomas account for about 2% of all ovarian cancers yet form about half of malignant germ cell tumors.
- They may occur in childhood, but 75% occur in the second and third decades. Some occur in patients with gonadal dysgenesis, including pseudohermaphroditism.
- Most of these tumors have no endocrine function.
- All dysgerminomas are malignant, but the degree of histologic atypia is variable, and only about one third are aggressive.
- Thus, a unilateral tumor that has not broken through the capsule and has not spread has an excellent prognosis (up to 96% cure rate) after simple salpingo-oophorectomy.
- These neoplasms are responsive to chemotherapy, and even those that have extended beyond the ovary can often be cured. Overall survival exceeds 80%.

الظهاروم المشيماني

أصله شائع أن يكون من المشيمة , الظهاروم مثل أورام جيب الأديم الباطن (الكيس المحي) مثال عن تمايز الخلايا المنتشة الخبيثة خارج المصفى

واقعيًا , تأكيد المنشأ أنه من الخلايا المنتشة يمكن أن يتم فقط عند الإناث قبل البلوغ لأنه بعد هذا العمر احتمال أن يكون الأصل من حمل هاجر مبيضي لا يمكن استبعاده

معظم الأورام الظهارية المشيمانية المبيضية موجودة بالتوافق مع أورام الخلايا المنتشة الأخرى ووجودها لوحدها نادر جداً . تكون مطابقة نسيجياً لأشيع الأفات المشيمية

الأفات المبيضية البدئية تكون أورام عدوانية و تعطي نقائل بشكل واسع عبر مجرى الدم إلى الرئة , الكبد و العظام و الأحشاء الأخرى إلى أن يحين وقت التشخيص

ككل الظهارومات المشيمانية تعطي مستويات مرتفعة من موجبات الأنتاد المشيمية و التي أحياناً تكون مساعدة في وضع التشخيص و اكتشاف النكس على عكس الظهارومات المشيمانية التي تظهر في نسيج المشيمة فإن الظهارومات التي تنشأ في المبيض عادة لا تستجيب للمعالجة الكيميائية (بعكس الchoriocarcinoma) و تؤدي بصاحبها إلى الموت

Morphology

- Usually unilateral (80-90%), most are solid tumors ranging in size from barely visible nodules to masses fill the entire abdomen.
- Similar to the seminoma, it is composed of large vesicular cells having a clear cytoplasm, well defined cell boundaries, and centrally placed regular nuclei.

أورام الخلايا المنتشة الأخرى

تتضمن :

1- السرطان المضي: ورم عالي الخباثة لعناصر مضفية

- the dysgerminoma cells are dispersed in sheets or cords separated by scant fibrous stroma infiltrated with mature lymphocytes and occasional granulomas.

بدائية , نميجاً مشابهة للأورام التي تظهر في الخصية

2- الورم المضي المتعدد: ورم خبيث يحوي ما يدعى بالأجسام المضغية

3- أورام الخلية المنتنة المختلطة: تحوي اندماجات متنوعة من النشووم و المسخوم و ورم الجيني المحي و الظهاروم المشيمياني

Endodermal Sinus (Yolk Sac) Tumor

- This tumor is rare but is the second most common malignant tumor of germ cell origin.
- It is thought to be derived from differentiation of malignant germ cells along the extra-embryonic yolk sac lineage.
- Similar to the normal yolk sac, the tumor is *rich in α -fetoprotein*.
- The characteristic histologic feature is a glomerulus-like structure composed of a central blood vessel enveloped by germ cells within a space lined by germ cells (Schiller-Duval body).
- Conspicuous intracellular and extracellular hyaline droplets are present in all tumors, and some of these stain for α -fetoprotein by immunoperoxidase techniques.
- Most patients are children or young women presenting with abdominal pain and a rapidly developing pelvic mass.
- The tumors usually appear to involve a single ovary but grow rapidly and aggressively.
- These tumors were once almost uniformly fatal within 2 years of diagnosis, but combination chemotherapy has measurably improved the outcome

أورام لحمة الحبال الجنسية

هذه الأورام المبيضية تشق من لحمة المبيض و التي بدورها مشتقة

من الحبال الجنسية للأقنات الجنينية

لأن لحمة الأقنات غير المتمايزة وبالنهاية تعطي بنى من خلايا متميزة عند

الذكر (سرتولي و ليدغ) و الأنثى (الجريبية و الصندوقية) فإن هذه

الأورام المتواجدة في المبيض تشابه كل هذه الأنماط الخلوية

أكثر من ذلك , لأن بعض هذه الخلايا تفرز الاسترجين (الجريبية و

الصندوقية) أو الأندروجين (ليدغ) فإن أورامهما يمكن أن تكون

أنثوية (أورام خلايا جريبية و صندوقية) أو نكرية (أورام خلايا ليدغ) (يعني ممكن نشاهد أورام ليدغ عند الإناث)

أورام الخلايا الحبيبية(أشبع واحد)

أورام مبيضية مكونة من نسب مختلفة من تمايز خلايا حبيبية و قراية

تشكل حوالي 5% من إجمالي أورام المبيض

بالرغم من أنها يمكن أن تكتشف بأي عمر تقريباً ثلثاها تحدث عند

النساء بعد اليأس

Choriocarcinoma

- More commonly of placental origin, the choriocarcinoma, like the endodermal sinus tumor, is an example of extra-embryonic differentiation of malignant germ cells.
- It is generally held that a germ cell origin can be confirmed only in the prepubertal girl, because after this age an origin from an ovarian ectopic pregnancy cannot be excluded.
- Most ovarian choriocarcinomas exist in combination with other germ cell tumors, and pure choriocarcinomas are extremely rare.
- They are histologically identical to the more common placental lesions,
- The ovarian primaries are *aggressive tumors* that generally have metastasized widely through the bloodstream to the lungs, liver, bone, and other viscera by the time of diagnosis.
- Like all choriocarcinomas they elaborate *high levels of chorionic gonadotropins*, which is sometimes helpful in establishing the diagnosis or detecting recurrences.
- In contrast to choriocarcinomas arising in placental tissue, those arising in the ovary are generally unresponsive to chemotherapy and are often fatal.

تكون عادة أحادية الجانب و تتباين من بؤر مجهريّة إلى كتل كيسية و صلبة كبيرة و مسطحة

هذه الأورام تكون لعالة هرمونياً و لها لون أصفر بمسطوح القطع بسبب القمع داخل الخلوي

خلايا الحبيبية في هذه الأورام *granulosa* تأخذ عدة أنماط نسيجية : صغيرة مكعبة إلى مضلعة ربما تشكل حبال متفاغرة أو صفائح أو حبال مجدولة

في الحالات المرضية , نرى بنى صغيرة مميزة تشبه الغدد مملوءة بمادة محبة للحمض تشبه الجريبات غير الناضجة (أجسام كول-أكسفر) (وهذه الأجسام مميزة للورم.. هامة)

المكون القرابي يتألف من عنقايد أو صفائح من خلايا مكعبة إلى مضلعة أورام الخلايا الحبيبية لها أهمية سريرية لسببين:

- 1- إحصائية إنتاج كمية كبيرة من الإستروجين
- 2- الاحتمالية الصغيرة لكن الموجودة للخبثاة في أشكال الخلايا الحبيبية (لذلك هذه الأورام ذات خبث مطلقاً)

وظيقاً , الورم النشط عند الفتيات الصغيرات (ورم الخلايا الركمية الطفلي) ربما ينتج عنه تطور جنسي مبكر عند الفتيات قبل البلوغ عند النساء البالغات ربما ترتبط مع فرط تنسج بطاني أو الداء الليفي الكيسي للثدي أو سرطانات البطانة

حوالي 10 - 15 % من النساء المصابات بأورام مفرزة للستيرونيد بالنهاية بتطور لديهن سرطان بطانة رحم

أحياناً أورام الخلايا الركمية تنتج الأندروجين فتعطي صفات ذكورية للمريضة

جميعها لها قابلية التحول للخبثاة و من الصعب توقع سلوكها الحيوي

من خلال علم الأنسجة

تقديرات الخبثاة (النكس , الانتشار) تتنوع من 5-25 %

عموماً الأورام الخبيثة تتابع الخطة بطيئة الشفاء و التي من خلالها

يمكن معالجة النكوسات الموضعية بالجراحة

Other Germ Cell Tumors

- These include:
- ☒ Embryonal carcinoma, another highly malignant tumor of primitive embryonal elements,

histologically similar to tumors arising in the testes.

النكس خلال الحوض و البطن ربما يظهر بعد 10-20 سنة من ازالة

الورم الأصلي

- ☒ Polyembryoma, a malignant tumor containing so-called embryoid bodies.

معدل الحياة لعشر سنوات هو 85%

- ☒ Mixed germ cell tumors containing various combinations of dysgerminoma, teratoma, endodermal sinus tumor, and choriocarcinoma

الأورام المكونة بشكل راجع من خلايا قرابية تقريبا لا تتحول للخباثة

الممتوى المصلي و النسيجي المرتفع من الانهين (أحد نواتج خلايا

الحبيبية) مرتبط مع أورام الخلايا الحبيبية

هذا الواسم الحيوي ربما يكون مفيدا لتحديد أورام الخلية الحبيبية و أورام لحمية

الحيال الجنسية الأخرى و لمراقبة المرضى الذي يعالجون من هذه الأورام

SEX CORD STROMAL TUMORS

- These ovarian neoplasms are derived from the ovarian stroma, which in turn is derived from the sex cords of the embryonic gonad.
- Because the undifferentiated gonadal mesenchyme eventually produces structures of specific cell type in both male (Sertoli and Leydig) and female (granulosa and theca) gonads, tumors resembling all of these cell types can be identified in the ovary.
- Moreover, because some of these cells normally secrete estrogens (granulosa and theca cells) or androgens (Leydig cells), their corresponding tumors may be either feminizing (granulosa theca cell tumors) or masculinizing (Leydig cell tumors).

الورم الليفي و الورم القرابي و الورم الليفي القرابي

أورام تظهر في لحمية المبيض و مكونة من إما خلايا أرومات الليف

(ورم ليفي) أو خلايا مغزلية منتخبة مع قطيرات شحمية (ورم

صندوقي) و هي شائعة نسبياً تشكل 4% من مجمل أورام المبيض (يعتبر ورم مختلط)

عدة أورام تتضمن خليطاً من هذه الخلايا و تدعى ورم ليفي قرابي

الورم القرابي الصافي (يعني بس خلايا theca) نادراً ما يكون موجوداً لكن الأورام التي فيها تكون هذه الخلايا بنسبة كبيرة ممكن أن تكون فعالة هرمونيا

الورم الليفي للمبيض وحيد الجانب في 90% من الحالات و عادة

صلب , كروي و مفصص قليلاً و محفظ و قاسي و فيه كتل بيضاء

رمادية و مغطى بالطبقة المصلية السليمة اللامعة للمبيض

Granulosa Cell Tumors

- Ovarian neoplasms composed of varying proportions of granulosa and theca cell differentiation.
- Account for about 5% of all ovarian tumors.

بالفحص النسيجي تتألف من أرومات ليف جيدة التمايز و نسيج ضام كولاجيني قليل

قد نلاحظ مناطق بزرية من تمايز الخلايا القرابية.

معظم هذه الأورام هي أورام ليفية صافية و خاملة هرمونيا

- Although they may be discovered at any age, approximately two thirds occur in postmenopausal women.
 - Granulosa cell tumors are usually unilateral and vary from microscopic foci to large, solid, and cystic encapsulated masses.
 - Tumors that are hormonally active have a yellow coloration to their cut surfaces, due to intracellular lipids.
 - The granulosa cell component of these tumors takes one of many histologic patterns. The small, cuboidal to polygonal cells may grow in anastomosing cords, sheets, or strands.
 - In occasional cases small, distinctive, gland-like structures filled with an acidophilic material recall immature follicles (Call-Exner bodies).
 - The thecoma component consists of clusters or sheets of cuboidal to polygonal cells.
 - Granulosa cell tumors have clinical importance for two reasons:
 - their potential to elaborate large amounts of estrogen.
 - the small but distinct hazard of malignancy in the granulosa cell forms.
 - Functionally active tumors in young girls (juvenile granulosa cell tumors) may produce precocious sexual development in prepubertal girls.
 - In adult women they may be associated with endometrial hyperplasia, cystic disease of the breast, and endometrial carcinoma.
 - About 10-15% of women with steroid-producing tumors eventually develop an endometrial carcinoma.
 - Occasionally, granulosa cell tumors produce androgens, masculinizing the patient.
- هذه الأورام عادة يفتقر إلى الذهن أنها كتلة موضعية , أحياناً تصاحب باللم وبثنتين من التراكبات المثيرة للفضول
- أولها هو الحبن الموجود في 40% من الحالات و التي فيها يكون الورم قطره أكبر من 6 سم
- و أقل شيوعاً قد نرى استسقاء صدر عادة فقط في الجانب الأيمن (نشاهد حين واستسقاء)
- ++ هذه التراكبات من الموجودات (الورم المبيضي و استسقاء الصدر و الحبن) تعرف بمتلازمة ميغز (أصلها مجهول)
- الأغلبية الساحقة من الأورام الليفيّة و الأورام القراييّة و الأورام الليفيّة القراييّة حميدة
- نادراً يكون الورم الليفي ذو انقسام الخيطي النشط أي ذو نمية حجم نواة إلى ميتويزما مرتفع (أي أن النواة كبيرة (الانقسامات نشطة)) و لأنها قد تتابع إلى مرحلة خبيثة يسمى الورم عندها بالساركوما الليفيّة
- أورام خلايا سرتولي و ليدغ (الورم الذكوري)
- هذه الأورام تمثل (إلى مدى معين) خلايا الخصية في مراحلها المتعددة من التطور من الشائع أن تعطي هذه الأورام صفات الذكورة أو على الأقل تقلل من صفات الأنوثة و مع ذلك فإن القليل منها يكون لها أثر أندروجيني (هية بشكل أساسي تفرز التستوسترون)
- تحدث عند النساء بمختلف الأعمار
- آلية التخلق لخلايا اللحم المخصصة للذكور (أي تخلق هذه الخلايا (سرتولي و ليدغ) عند الإناث) لا تزال لغزاً
- هذه الأورام وحيدة الجانب و يمكن أن تشابه أورام الحبيبية المبيضية و القرايية بالفحص النسيجي الأورام جيدة التمايز تبدي أنابيب مكونة من خلايا سرتولي أو خلايا ليدغ منتشرة ضمن اللحم
- الأورام سينة التمايز نمطها ساركومي و تبدي حبال خلوية ظاهرية غير منتظمة

- All granulosa cell tumors are potentially malignant. It is difficult to predict their biologic behavior from histology.

(تموضعات المبال ليس لها انتظام فلا تشكل بنى أنبوبية) و خلايا ليدغ قد تكون غائبة

- The estimates of malignancy (recurrence, extension) range from 5 - 25%

نسبة النكس أو النكاس في أورام خلايا سرتولي-ليدغ هو أقل من 5% (هذا الورم هو ورم سليم)

- In general, malignant tumors pursue an indolent course in which local recurrences may be amenable to surgical therapy.

هذه الأورام ربما تمنع التطور الجنسي الأنثوي عند الطفلات و ربما

تسبب نقص صفات الأنوثة للنساء فتتظاهر بضمور الأثداء و انقطاع

الطمث و العقم و فقدان الشعر

- Recurrences within the pelvis and abdomen may appear 10 - 20 years after removal of the original tumor.

المتلازمة ربما تتطور إلى تراجيل بارز (شعرانية) مترافقة مع التوزع

الذكوري للشعر ، ضخامة البظر و التغيرات الصوتية

- The 10-year survival rate is approximately 85%.
- Tumors composed predominantly of theca cells are almost never malignant.

- Elevated tissue and serum levels of *inhibin*, a product of granulosa cells, are associated with granulosa cell tumors. This biomarker may be useful for identifying granulosa and other sex cord stromal tumors, and for monitoring patients being treated for these neoplasms

النقائل الورمية

أشيع النقائل الورمية للمبيض مشتقة من أورام ذات أصل (قناة مولر

الجنينية) : الرحم ، غدير فالوب ، المبيض المقابل أو اليريتوان

الحوضي

أشيع النقائل الورمية عدا أورام ذات أصل مولر هي سرطانة الثدي و

سرطانة السبيل المعدي المعوي بما يشمل الكولون ، المعدة ، الطرق

الصغراوية و البنكرياس

و من ضمن هذه المجموعة من النقائل أيضاً الحالات النادرة من ورم

مخاطي صفالي كاذب مشتق من أورام الزائدة (تحدثنا عنه من قبل)

Fibromas, Thecomas, and Fibrothecomas

- Tumors arising in the ovarian stroma that are composed of either fibroblasts (fibromas) or plump spindle cells with lipid droplets (thecomas) are relatively common and account for about 4% of all ovarian tumors.
- Many tumors contain a mixture of these cells and are termed fibromathecomas.
- Pure thecomas are rare, but tumors in which these

مثال كلاسيكي للنقائل الورمية من السبيل المعدي المعوي للمبيض هو

ما يعرف بورم كروكينبيرغ يتميز بنقائل ثنائية الجانب مكونة من خلايا

سرطانية ذات شكل خاتمي منتجة للمخاط ذات أصل معدي.

cells predominate may be hormonally active.

- Fibromas of the ovary are unilateral in about 90% of cases and are usually solid, spherical or slightly lobulated, encapsulated, hard, gray-white masses covered by glistening, intact ovarian serosa.
- On histologic examination, they are composed of well-differentiated fibroblasts and a scant interspersed collagenous connective tissue. Focal areas of thecal differentiation may be identified.
- Most of these tumors are pure fibromas and are hormonally inactive.
- These tumors usually come to attention as a pelvic mass, sometimes accompanied by pain and through two other curious associations.
- The first is ascites, which is found in about 40% of cases in which the tumors measure more than 6 cm in diameter.
- Uncommonly there is also a hydrothorax, usually only of the right side.
- *This combination of findings (i.e., ovarian tumor, hydrothorax, and ascites) is designated Meigs syndrome. Its genesis is unknown.*
- The vast majority of fibromas, fibrothecomas, and thecomas are benign.
- Rarely, cellular fibromas with mitotic activity and increased nuclear-to-cytoplasmic ratio are identified; because they may pursue a malignant course, they are termed *fibrosarcomas*.

Sertoli Leydig Cell Tumors (Androblastomas)

- These tumors recapitulate, to a certain extent, the

cells of the testis at various stages of development.

- They commonly produce *masculinization or at least defeminization, but a few have estrogenic effects.*
- They occur in women of all ages.
- The embryogenesis of such male-directed stromal cells remains a puzzle.
- These tumors are *unilateral* and may resemble granulosa theca cell neoplasms.
- On histologic examination the well-differentiated tumors show tubules composed of Sertoli cells or Leydig cells interspersed with stroma.
- The poorly differentiated tumors have a sarcomatous pattern with a disorderly disposition of epithelial cell cords. Leydig cells may be absent.
- The incidence of recurrence or metastasis by Sertoli Leydig cell tumors is less than 5%.
- These neoplasms may block normal female sexual development in children and may cause defeminization of women, manifested by atrophy of the breasts, amenorrhea, sterility, and loss of hair.
- The syndrome may progress to striking virilization (hirsutism) associated with male distribution of hair, hypertrophy of the clitoris, and voice changes.

Metastatic Tumors

- The most common metastatic tumors of the ovary are derived from tumors of müllerian origin: the uterus, fallopian tube, contralateral ovary, or pelvic peritoneum.

- The most common extra-müllerian tumors metastatic to the ovary are carcinomas of the breast and gastrointestinal tract, including colon, stomach, biliary tract, and pancreas.
- Also included in this group are the rare cases of pseudomyxoma peritonei, derived from appendiceal tumors.
- A classic example of metastatic gastrointestinal neoplasia to the ovaries is termed *Krukenberg tumor*, characterized by bilateral metastases composed of mucin-producing, signet-ring cancer cells, most often of gastric origin.

Normal anatomy :

- The breast consists of 15–20 segments (lobes). Each segment is drained by a collecting duct.
- The segments are ill-defined and cannot be identified by gross examination.
- Collecting ducts connect the nipple with lactiferous sinus.
- Segmental (lactiferous) and subsegmental ducts connect lactiferous sinus with terminal duct-lobular units (TDLUs).
- Lobules are composed of terminal ducts and acini and their specialized supporting stroma.
- The terminal ducts are either extralobular or intralobular depending on their location relative to the specialized lobular stroma.

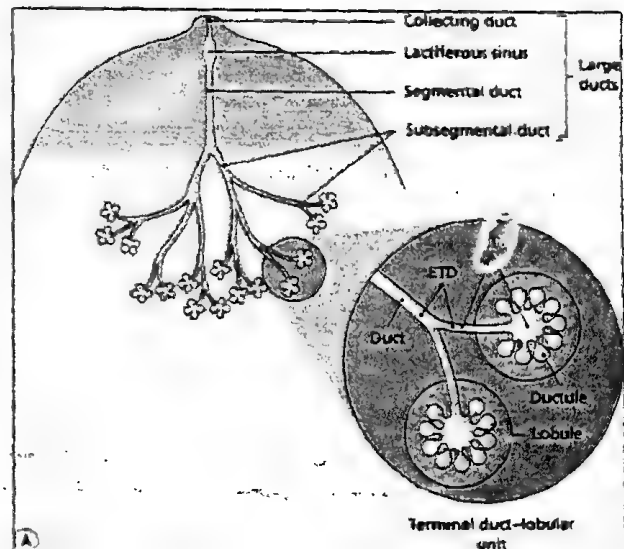
لمحة تشريحية :

- ✓ يتكون الثدي من ١٥ إلى ٢٠ فص (قطعة) و كل فص (قطعة) يتم تصريف محتوياته بواسطة قناة جامعة .
- ✓ هذه القطع هي غير محددة بدقة و ليس بالإمكان تمييزها بالفحص العياني .
- ✓ القنوات الجامعة تربط الحلمة مع الجيوب الناقلة للبن
- ✓ القنوات الناقلة للبن الفصية و تحت الفصية (الفصيصية) تربط الجيب المفرز للبن مع الوحدات القنوية الفصية الانتهازية .
- ✓ تتكون الفصيصات من القنوات الانتهازية و الغنات و اللحمة الداعمة المتخصصة بهما .
- ✓ القنوات الانتهازية هي إما داخل قنوية أو خارج قنوية و ذلك بالاعتماد على موقعها ضمن اللحمة المتخصصة الداعمة .

وحدة فصية قنوية انتهازية | TDLU

قناة انتهازية خارج فصية ETD

قناة انتهازية داخل فصية ITD



- The TDLU is recognized because of its distinctly lobular architecture; the presence of a mantle of specialized, myxoid-appearing hormone-responsive connective tissue; and the absence of elastic fibers.
- Except for a small portion of the collecting ducts at the nipple where squamous epithelium lines the duct, The entire ductal-lobular epithelial system of the breast is covered by a specialized two-cell-type epithelial lining:
 - the *inner epithelium* with secretory and absorptive functions (often simply called epithelium). Only the lobular luminal cells are capable of producing milk
 - the outer *myoepithelial cells*.
- These two cell types have distinctive ultrastructural and immunohistochemical features that differ considerably from each other.
- The entire glandular epithelial system rests on a continuous basement membrane.

✓ الوحدة القنوية الفصية الانتهازية يتم تمييزها بواسطة بنيتها التشريحية الفصيصية .. حيث , توجد كمية كبيرة من نسيج الضام المستجيب للهرمون و غياب الألياف المرنة.

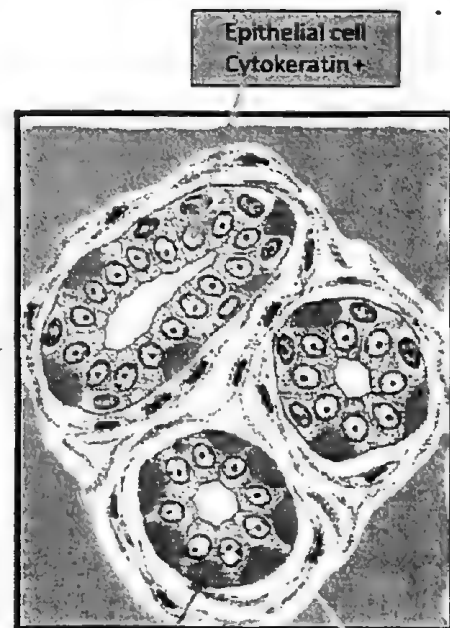
✓ و باستثناء كمية قليلة من القنوات الجامعة في الحلمة حيث الظهارية الشائكة تبطن القناة , كامل الجهاز الظهاري القنوي الفصيصي في الثدي مبطن بنوعين من الخلايا الظهارية المتخصصة (ظهارية متخصصة ذات نوعين من الخلايا) :

• الأولى : الظهارية المبطنة الداخلية المتمتعة بوظائف إفرازية و امتصاصية (غالبا يطلق عليها اسم الظهارية فقط) . فقط الخلايا الفصية اللمعية هي القادرة على إفراز الحليب .

• الثانية : الظهارية المبطنة الخارجية العضلية (المبطنة العضلية) .

✓ هذا النمطان من الخلايا يتمتعان بمميزات تشريحية و مميزات كيميائية نسيجية مناعية تختلف فيما بينها اختلافا كبيرا .

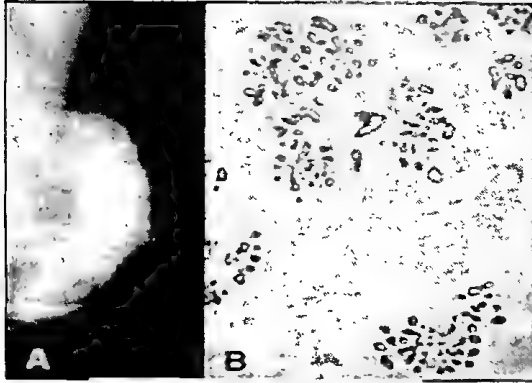
✓ كامل الجهاز الغدي الظهاري يستند إلى غشاء قاعدي مستمر .



- Breast tissue responds markedly to hormonal and other influences throughout life, and, as a result, it may display a wide range of 'normal' appearances
 - The immature and largely resting breast before puberty; , the large duct system ends in terminal ducts with minimal lobule formation.
 - The developed breast of reproductive life, which exhibits changes depending on the time of the menstrual cycle;
 - The actively secreting breast of lactation.
 - The involuted postmenopausal breast.

نسيج الثدي يستجيب بشكل كبير للعديد من التأثيرات سواء منها الهرمونية أو غيرها خلال الحياة و نتيجة لذلك قد تتظاهر بطيف واسع من المظاهر " الطبيعية " .:

- الثدي غير الناضج و الخامل بشكل كبير قبل البلوغ , حيث , الجهاز القنوي الضخم ينتهي في القنيات الانتهازية بتشكلات فصيصية صغيرة للغاية
- الثدي المتطور في الحياة التاميلية , الذي يبدي تغيرات تبعا للدورة الطمثية .
- الثدي المنشط المفرز للين .
- الثدي الملفوف * (الضامر) في فترة سن الضهي .
- ملاحظة: كل آفات الثدي الخبيثة تنشأ من منطقة الlobules لوهذه الفصيصات تتطور بشكل كبير جدا في فترة الحمل



Breast of Reproductive Life



Postmenopausal Breast

الثدي في سن النشاط التناسلي :

- أ- يكون شكل التصوير الظليل لدى النساء في أعمار صغيرة عال الكثافة ظلليلا و أبيض المظهر في الصورة مما يجعل الأفات المشكلة للكتلة أو التكتلات (و التي هي أيضا كثيفة ظلليلا) صعبة الكشف في الصور الظليلة للثدي .
- ب- كثافة الثدي لدى النساء في أعمار صغيرة ناجم عن غلبة اللحم اللينة بين الفصوص و ندرة النسيج الشحمي .
- الثدي في سن ما بعد الضهي :
- ت- مع التقدم في العمر يقل عدد الفصوص و حجمها و اللحم اللينة بين الفصوص تمتد ببنسج شحمي .
- ث- الصور الظليلة للثدي تصبح قليلة الكثافة شعاعيا كنتيجة لزيادة النسيج الشحمي , الأمر الذي يسهل الكشف الشعاعي عن الأفات الكثيفة شعاعيا المشاكلة للحجم و التكتلات.

خ- التغيزات المدرة للبن في الفص الثديي
حيث يظهر بشكل واضح التفجي
الميتوئلازمي .

ج- إن تفرع القنوات النهائية خلال الحمل ينتج فصوصا
أكثر تفرعا و حجما .
ح- الخلايا المعية ضمن الفصوص تخضع لتغيرات
ارضاعية بشكل سابق لإنتاج الحليب .

Ectopia / Supernumerary Nipple

- The mammary gland is not a sharply demarcated organ; as a result, isolated mammary lobules can sometimes be seen outside the standard anatomic confines of the breast parenchyma, such as in the nipple or in the axilla.
- The latter may explain the occurrence of some seemingly primary breast carcinomas in the axilla.
- Ectopic breast tissue has also been reported along the 'milk line' that runs from the axilla to the inguinal region, the most common sites being the chest wall and the vulva.
- Ectopic breast parenchyma is subject to changes similar to those of the orthotopic organ, including lactational changes, benign tumors, and carcinomas.

النسيج الثديي الهاجر / الحلمات الزائدة :

- ✓ إن غدة الثدي ليست عضوا معزولا بشكل كامل , و كنتيجة لذلك , فإن بعض الفصوص الثديية قد تتواجد خارج الموضع التشريحي المعتاد لها (محددة في متن الثدي) و كمثال عليها نجد حلمة ثدي الإبط (وجود الحلمة دليل وجود الفص)
- ✓ النسيج الثديي الهاجر تم اكتشافه أيضا على طول الخط الحليبي الممتد من الإبط إلى المنطقة الأربية , و أكثر المناطق شيوعا بتواجد هذه الأنسجة الهاجرة هي جدار الصدر و الفرج .
- ✓ النسيج الثديي الهاجر هو موضع لحدوث التغيرات المشابهة لتلك التي تحدث لنسيج الثدي في المتن الثديي سوي التوضع , هذه التغيرات تشمل الأورام السليمة و الخبيثة .

Inflammatory Diseases of the Breast

a. Acute mastitis

- occurs mostly early in the **postpartum period**.
- It is caused by **bacterial infection**, usually with *Staphylococcus* or *Streptococcus*.
- *Patients have pain, swelling or redness, often with fever and malaise.*
- Cracks in the skin or lactational stasis predispose to infection.
- If minor, it usually resolves with antibiotics and continued lactation.
- If mastitis is severe or untreated, **abscesses** may form or systemic infection may occur.

b. Periductal mastitis

- is **unrelated to lactation, age or history of pregnancy**.
- It presents with a **painful subareolar mass** and overlying **erythema** or recurrent **subareolar abscess**.
- The vast majority of patients are **cigarette smokers**.

It has been suggested that the **vitamin A deficiency** associated with smoking or toxic substances in tobacco smoke alter the differentiation of the ductal epithelium.

• Morphology.

- nipple ducts show **keratinizing squamous metaplasia**, Keratin shed from these cells plugs the ductal system, causing **dilation** and eventually **rupture** of the duct or form **fistulas**.
- Sometimes a secondary bacterial infection supervenes and causes acute inflammation.
- **Surgical excision is curative.**

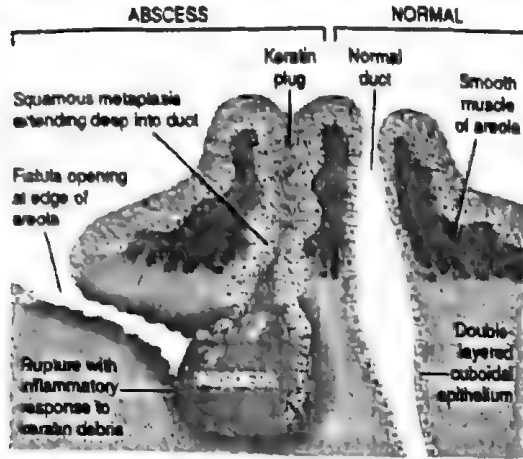
أ- التهاب الثدي الحاد :

- يتظاهر عادة في بعد الإنجاب (بعض فترة الارضاع) .
- العامل المسبب هو إنتاني و بشكل أساسي العقديات و العقديات .
- المرضى يعانون من ألم و تورم و احمرار و عادة حمى و توعك .
- التشققات الجلدية و الاحتباس اللبني تؤهب عادة لحدوث الإنتان .
- إذا كان التهاب الثدي بسيطاً , فهو يشفى بالصادات و شقط المفززات اللبنية المستمر .
- أما إذا كان التهاب الثدي شديداً و غير معالجا , فقد يظهر الخراج أو الإنتان .

ب- التهاب الثدي حول القنات (حول الحلمة):

- غير مرتبط بثر اللبن , العمر أو تاريخ الحمل .
- تتظاهر ب كتلة مؤلمة تحت هالة الثدي , أحمرية أو خراج تحت حلمة متكرر .
- إغالبية العظمى منهم من المرضى هم من المدخنين .
- و قد كان من المقترح أن نقص فيتامين A المرتبط التدخين أو المواد السامة في التبغ تحدث تبدلات في تمايز الظهارية القنوية
- المظاهر الشكلية

- ❖ القنات في الحلمة تظهر حوول شاك متقرن , الكيراتين يتوسف من الخلايا القنوية ليسد الجهاز القنوي مسببا الارتخاء و بالنهاية تمزق القنات و حدوث نواسير .
- ❖ في بعض الأحيان , إنتان جرثومي ثانوي يمهّد و يسبب الالتهاب الحاد .
- الاستئصال الجراحي شاف .



Periductal mastitis

Duct Ectasia

- c- Duct Ectasia : May Lead to Duct Rupture
- Duct ectasia is common, characterized by dilatation, periductal inflammation and fibrosis of large and intermediate breast ducts, which contain inspissated material.
 - Peri- or postmenopausal women are more likely to be symptomatic with a serous or bloody discharge, mass or pain.
 - As disease progresses, duct wall fibrosis may cause the nipple to retract.

Microscopically

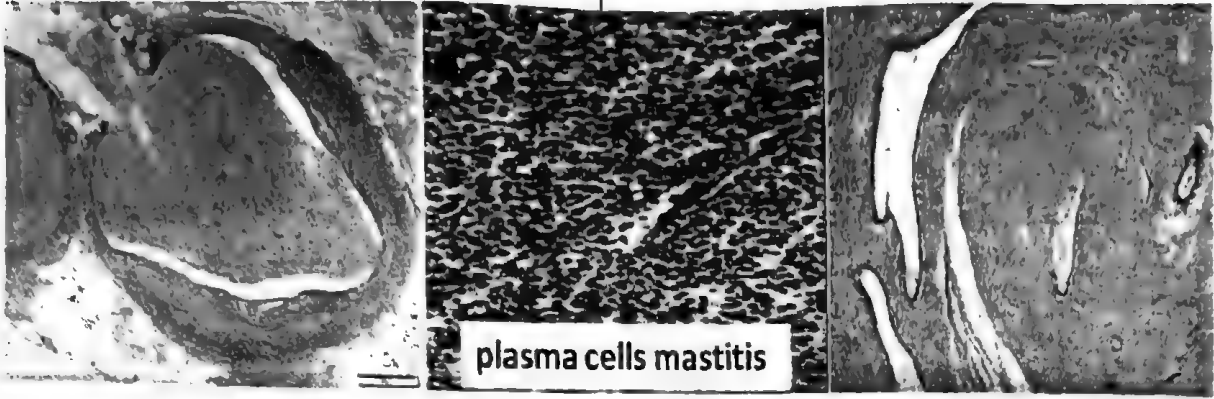
- Dilated ducts contain amorphous debris.
- The periductal stroma contain inflammatory cells and foamy macrophages.
- Duct rupture may incite rich in macrophages foreign body granulomas and plasma cells.
- Over time, fibrosis increases, with or without obliteration of ducts.

ج- التوسع القنوي :

- ✓ التوسع القنوي شائع ، يتظاهر بارتخاء ، التهاب ما حول القنويات ، تليف في القنويات الثديية المتوسطة والكبيرة ، حيث تحتوي على مادة متخنة .
- ✓ النساء في مرحلة ما حول أو في مرحلة سن الضهي أكثر عرضة لتظاهر الأعراض لديهم سواء كانت نزحني دموي أو مصلي ، الكتلة ، الألم .
- ✓ بينما المرض يتقدم ، فإن تليف جدار القناة قد يسبب تراجع الحلمة .

مجهريا :

- القنويات المتخنة تحتوي على حطام غير متشكل (ليس له نمط أو نوع معين) .
- اللحمة ما حول القنويات تحتوي على خلايا التهابية وبالعات رغوية .
- التمزق القنوي قد يسبب تغزر البالعات وحببيومات الأجسام الغريبة والخلايا البلازمية (هام) .
- مع الوقت يزداد التليف ، مع أو بدون الانسداد القنوي
- ملاحظة: (يمكن ان يخرج من الحلمة مفرزات كريمية مميزة للمرض)



plasma cells mastitis

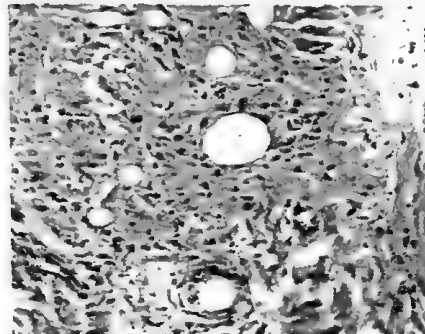
Duct Ectasia Microscopically

d- Fat Necrosis :

- may Mimic Carcinoma
- The disease can simulate carcinoma clinically because of **hard mass** and **skin retraction**, and also on examination by magnetic resonance imaging (MRI).
- A history of trauma can be elicited in about half of the cases, usually 1-2 weeks before the time of diagnosis.
- Necrotic fat cells, an acute inflammatory cell infiltrate, cholesterol clefts and hemorrhage are seen early in the course of fat necrosis.
- Foamy macrophages and multinucleated giant cells that engulf lipid droplets gradually accumulate.
- With time, fibrosis and dystrophic calcification develop.

د- النخر الشحمي :

- ✓ قد يقلد السرطانات (هام.. إلا أنه آفة سليمة) .
- ✓ هذا المرض قد يشبه سرطانة الثدي سريرا بسبب الكتلة الصلبة و تراجع الجلد (هام) , و عند الفحص بواسطة المرنان المغناطيسي .
- ✓ التاريخ المرضي لرض (هام) يمكن مصادفته في حوالي نصف الحالات , عادة قبل أسبوع أو اثنين قبل تاريخ التشخيص .
- ✓ الخلايا الشحمية المتخرقة , و رشاحة التهابية حادة , خبايا من الكولسترول و النزف يمكن مشاهدتها في هذا النمط من النخر الشحمي .
- ✓ البالعات الشحمية و الخلايا العديدة النوى العرطلة التي تغلف القطيرات الشحمية تتراكم بشكل متدرج .
- ✓ مع الوقت فان التليف و التكلس الحثلي يتطور .



Fat Necrosis

e- Lymphocytic Mastopathy (Sclerosing Lymphocytic Lobulitis)

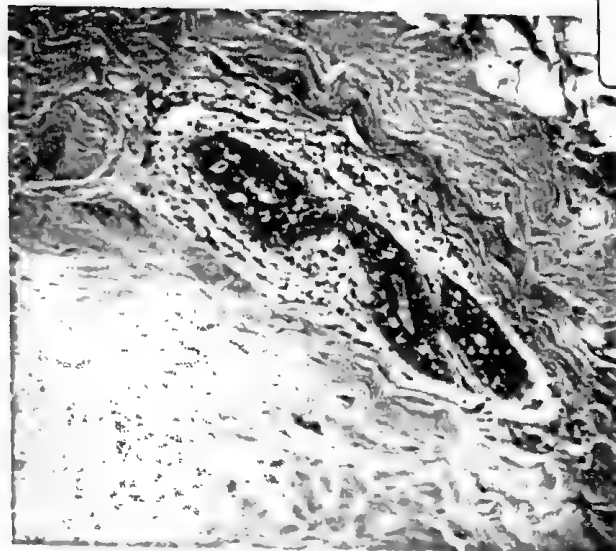
- This condition is most common in women with **type 1 (insulin-dependent) diabetes** or autoimmune thyroid disease.
- This condition presents with **single or multiple hard palpable masses**.
- The masses may be **bilateral** and may be detected as mammographic densities.
- The lesions are **so hard** that it can be difficult to obtain tissue with a needle biopsy.
- **Microscopically**, they show
- **collagenized stroma** surrounding atrophic ducts and lobules.
- The **epithelial basement membrane** is often thickened.
- A prominent **lymphocytic infiltrate** surrounds the epithelium and small blood vessels.
- Based on this association, it is hypothesized to have an **autoimmune basis**. Its only clinical significance is that it must be distinguished from breast cancer.

هـ - اعتلال الثدي اللمفاوي (التهاب الفصوص اللمفاوي المصلب) :

- ✓ هذه الحالة أكثر شيوعاً عند النساء بالسكري من النمط الأول أو التهاب الدرق المناعي الذاتي .
- ✓ تتظاهر بكتل عديدة أو وحيدة مجسوسة صلبة .
- ✓ هذه الكتل قد تكون ثنائية الجانب و يمكن أن تشاهد بشكل كثافات في التصوير الظليل للثدي .
- ✓ هذه الكتل تكون صلبة للغاية بشكل لا يمكن الحصول عليها بخزعة نسيجية .

المظاهر المجهرية

- لحمة كولاجينية محيطة بفتوات و فصيصات ضامرة .
- الغشاء القاعدي للظهارية عادة ما يكون متخفناً .
- رشاحة غزيرة من الخلايا اللمفاوية تحيط بالظهارية والأوعية الدموية الصغيرة .
- وبناء على هذا الارتباط فانه من المفترض أن هذا المرض له مصدر مناعي ، و أهميته السريرية الوحيدة أنه يجب تمييزه عن سرطان الثدي .
- (لايتطور إلى أورام)

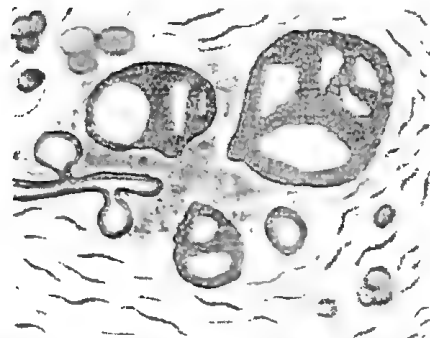
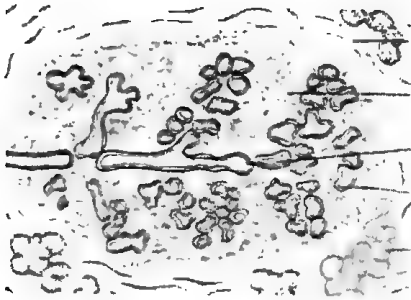


Lymphocytic Mastopathy

Benign epithelial lesions

Benign epithelial lesions can be classified based on their risk of developing into invasive carcinoma.

- Lesions not associated with an increased relative risk are referred to as **nonproliferative breast changes** (e.g., fibrocystic change).
- Proliferative disease without atypia is associated with a 1.5- 2 fold relative risk of developing carcinoma over 5 to 15 years, and is classified simply as **proliferative breast disease**.
- Proliferative lesions with atypia entail an even greater relative risk (four to fivefold risk). Such patients require close clinical follow-up.



التغير الليفي الكيسي اللاتكاثري

يجمع بين التوسع الكيسي في القنوات الانتهائية وحوول افرازي ذي درجات متنوعة في الظهارية مع ازدياد اللحمية الليفية .

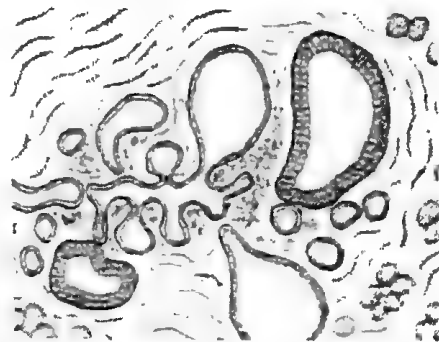
الآفات الظهارية السليمة :

الآفات الظهارية السليمة يمكن تصنيفها بناء على درجة

خطورة تحولها للشكل الغازي إلى :

- الآفات الغير مرتبطة بخطر نسبي متزايد يرمز إليها بتغيرات الثدي غير التكاثرية (مثل:داء ليفي كيسي).
- المرض التكاثري بدون تغيرات خلوية (كشم) مرتبط ب (١.٥ إلى ٢) ضعف من الخطر النسبي للتطور إلى سرطانة خلال ٥ إلى ١٥ سنة , يتم تصنيفها ببساطة كآفات ثدي تكاثرية (اي التصنيف إما آفات تكاثرية أو لا تكاثرية) .
- الآفات التكاثرية مع كشم خلوي تتضمن على المزيد من الخطر النسبي للتطور إلى سرطانة (حتى أربع مرات أضعاف الخطر) , المرضى المصابون بهذه الآفات يحتاجون إلى متابعة سريرية عن قرب .

وحدة فصيصية قوية انتهائية



التغير الليفي الكيسي التكاثري

حيث يوجد لدينا التوسع القوي الانتهائي و فرط تصنع الظهارية داخل القنوية .

NONPROLIFERATIVE BREAST CHANGES (FIBROCYSTIC CHANGES)

- May Represent an Exaggerated Physiologic Response.
- This group includes a number of very common morphologic alterations that are often grouped under the term *fibrocystic changes*.
- FCC affects over one third of women between 20 -50 years of age, then declines after menopause
- Most women are asymptomatic, but some present with nodularity occasionally associated with pain.
- FCC is typically multifocal and bilateral
- These lesions are termed *nonproliferative* to distinguish them from "proliferative" changes, which are associated with an increased risk of breast cancer.

Morphology

There are three principal morphologic changes:

1. Cysts.

- Cysts vary from 1 - 2 mm to several Cm.
- Unopened cysts contain turbid, semi-translucent fluid that produces a brown or blue color (blue-dome cysts).
- Cysts are lined either by a flattened atrophic epithelium or by metaplastic apocrine cells that are large with abundant granular eosinophilic cytoplasm and a basally located nucleus, closely resemble the normal apocrine epithelium of sweat glands.
- Calcifications are common and may be detected by mammography "Milk of

تغيرات الثدي غير التكاثرية: الداء الليفي

(آفة شائعة)

- قد يمثل ردة فعل فيزيولوجية مبالغ بها .
- هذه المجموعة من الآفات تتضمن مجموعة من التغيرات المرضية المتجمعة تحت مصطلح الداء الليفي الكيسي .
- الداء الليفي الكيسي يؤثر على أكثر من ثلث النساء بين ٢٠ و ٥٠ من العمر , ثم تتراجع بعد سن الضهي .
- معظم النساء غير عرضيات , لكن بعضهم تتظاهر بعقيدات في بعض الأحيان مرتبطة بالألم .
- الداء الليفي الكيسي عادة ما يكون عديد البؤر و ثنائي الجانب .
- هذه الآفات يتم إدراجها تحت مصطلح الغير تكاثرية ليمت تمييزها عن الآفات التكاثرية التي تترافق بخطر متزايد لحدوث السرطان .

الامراضية :

التغيرات الامراضية البدنية تشمل :

١. الكيسات :

- ✓ الكيسات تتراوح بين ١ الى ٢ ملم حتى عدة سنتيمترات حجما .
- ✓ الكيسات الغير مفتوحة تحتوي على سائل عكر نصف شفاف الذي ينتج لون بني أو أزرق (كيسات القبة-الزرقاء)
- ✓ هذه الكيسات تبطن إما بظهارية متسطحة ضامرة أو بخلايا حوئية افترازية كبيرة ذات سيتوبلازما وافرة حبيبية ذات تلون حامضي و أنوية قاعدية التوضع.

calcium"

- Cysts are alarming when they are solitary and firm to palpation.
- The diagnosis is confirmed by the disappearance of the cyst after fine-needle aspiration of its contents.

2. Fibrosis.

- Cysts frequently rupture, releasing secretory material into the adjacent stroma.
- The resulting chronic inflammation and fibrosis contribute to the palpable firmness of the breast.

3. Adenosis.

- is defined as an increase in the number of acini per lobule.
- A normal physiologic adenosis occurs during pregnancy.
- In nonpregnant women, adenosis can occur as a focal change.
- The acini are often enlarged, but are not distorted as is seen in sclerosing adenosis.
- **Calcifications** are occasionally present within the lumens.
- The acini are lined by columnar cells, which may appear benign or show atypical features ("flat epithelial atypia"). These lesions may be the earliest recognizable precursor of epithelial neoplasia.

مشابهة بذلك الظهارية الغدية البسيطة للغدد لعرقية.

✓ التكتلات شائعة ويمكن كشفها بالتصوير الظليل للثدي " حبيب الكالسيوم " .

✓ الكيسات تكون منذرة بالخطورة عندما تكون منفردة و قاسية الملمس .

✓ يتم تأكيد التشخيص بعد زوال الأكياس بعد شفط محتوياتها بخزعة الإبرة الرفيعة .

٢. التليف :

✓ لكيسات عادة ما تتمزق ، محررة مادة إفرازية الى اللحمية المجاورة .

✓ الالتهاب المزمن الناجم و التليف يسهمان في القساوة المجسوسة في الثدي .

٣. التغدن :

✓ يتم تعريفه بزيادة عدد الغنابات في الفصيص .

✓ التغدن الفيزيولوجي الطبيعي يمكن مشاهدته أثناء الحمل .

✓ أما التغدن لدى النساء غير الحوامل يتظاهر بتغيرات بقعية .

✓ الغنابات عادة ما تكون متضخمة ، لكن عادة غير ملتفة كما نشاهد في التغدن المصلب .

✓ التكتلات عادة ما تشاهد في اللحمية .

✓ الغنابات تكون مبطنه بخلايا عمودية ، و التي عادة تظهر بشكل سليم أو تظهر مظاهر تبدلية (الكشم

الظهاري المسطح) ، هذه الآفات تمثل السلانف الأكبر الأكثر تمييزا للأورام الظهارية .

proliferative breast disease without atypia

- Epithelial hyperplasia is usually an incidental finding.
- These changes are commonly detected as mammographic densities, calcifications, or as incidental findings in specimens from biopsies performed for other reasons.
- These lesions are characterized by proliferation of ductal epithelium and/or stroma without cytologic or architectural features suggestive of carcinoma in situ.

Morphology

1. Usual Ductal Hyperplasia (UDH)

Epithelial hyperplasia is defined by the presence of **more than two cell layers**. The additional cells consist of both luminal and myoepithelial cell types that fill and distend ducts and lobules.

- **Irregular lumens** can often be discerned at the periphery of the cellular masses.
- According to the degree of intraluminal proliferation and, UDH may be subdivided into three main subtypes,
- **Mild Ductal Hyperplasia** an increase of cells of not more than four layers above the basement membrane.
- Mild UDH is not associated with any increased risk of later breast cancer.
- **Moderate and Florid/Severe Hyperplasia** proliferating epithelial cells that completely fill the distended lumina with fenestrated, micropapillary, or solid growth patterns.

الآفات التكاثرية للثدي بدون (لا نمطية) :

- فرط التصنع الظهاري عادة موجود عرضي (يتم كشفه أثناء الاستقصاء لأسباب أخرى) .
- هذه التغيرات يتم كشفها عادة ككثافات في التصوير الشعاعي للثدي ، و تكلسات ، أو كموجودات عرضية في المحضرات من خزاع مأخوذة لأسباب أخرى .
- هذه الآفات تتظاهر بتكاثر في الظهارية القنوية أو / و تكاثر في اللحمية بدون علامات خلوية أو هندسية مؤشرة إلى السرطانة اللابدة .

المظاهر الشكلية :

١. فرط التصنع القنوي الشائع :

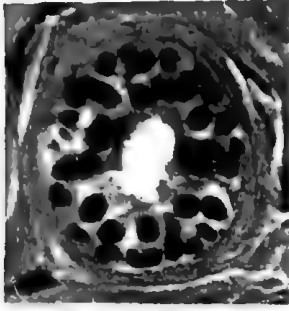
فرط التصنع الظهاري يعرف بوجود أكثر من طبقتين من الخلايا (الحالة الطبيعية للخلايا اللحمية أن تكون طبقتين كما ذكرنا سابقاً) ، الخلايا الإضافية تتكون من كلا نمطي الخلايا اللحمية و العضلية الظهارية التي تملأ القنوات و الفصوص .

- اللمعات الغير منتظمة يمكن عادة أن تشاهد في حافة الكتل الخلوية .

- تبعاً للدرجة التكاثرية داخل اللحمية يمكن تقسيم فرط التصنع داخل اللحمي إلى ثلاث تحت - أنماط رئيسية :

- **فرط التصنع القنوي خفيف الدرجة** : وهو ازدياد في عدد الخلايا ليس بأكثر من أربع طبقات فوق الغشاء القاعدي .

فرط التصنع القنوي الخفيف غير مرتبط بأي درجة من درجات زيادة خطورة التطور إلى سرطانة ثدي فيما بعد .



normal duct or acinus



Epithelial hyperplasia

■ فرط التصنع القوي، متوسط الشدة و فرط التصنع

القوي، عالي الشدة / متورد الشكل :

فيه الخلايا التكاثرية تملأ كامل اللمعة المتوسعة مع تواجد مع شعيرات صغيرة مثقبة ، أو مظاهر فرط النمو الصلبة .

3. Sclerosing Adenosis.

- The number of acini per terminal duct is **increased** to at least double the number found in uninvolved lobules.
- The normal lobular arrangement is **maintained**.
- The acini are compressed and distorted in the central portions of the lesion by **stromal fibrosis**.
- On occasion, **stromal fibrosis** may completely compress the lumens to create the appearance of solid cords or double strands of cells lying within dense stroma, a histologic pattern that at times closely mimics the appearance of invasive carcinoma.
- **Myoepithelial cells are usually prominent.**
- Sclerosing adenosis can come to attention as a palpable mass, a radiologic density, or calcifications.

2. الغوم المصلب

- ✓ عدد العنبات في كل قناة انتهائية يزيد على الأقل - بمعدل الضعف مقارنة بالفصيصات الغير مصابة بأفات .
- ✓ التوضع الطبيعي للفصوص تبقى محافظة على شكلها الطبيعي .
- ✓ العنبات تكون منضغطة و متورمة في الأقسام المركزية من الآفة بسبب تليف اللحمية .
- (بما معناه أن العنبات تزيد في الوحدات الانتهائية مسببة الضغط على اللحمية المجاورة فتتصلب و نتيجة لذلك التصلب تنضغط العنبات فتتصلب بدورها لذلك فهذه الآفة مصلبة) .
- ✓ و بسبب ذلك ، فإن تصلب اللحمية قد يضغط اللمعات (العنبات) بشكل كامل مسببا مظهر الحبال الصلبة أو الشرائط المزبوجة للخلايا المتوضعة على لحمية كثيفة، هذا النمط النسيجي الذي في بعض الأحيان يقلد مظهر السرطانة الغازية (INVASIVE DUCTAL CARCINOMA حسب بعض المراجع) .
- ✓ الخلايا العضلية الظهارية غالبا ما تكون متبارزة .
- ✓ الغوم المصلب يمكن أن يتم الانتباه إليه كتكتلة مجسومة ، أو كثافة شعاعية ، أو تكتلات .

4. Complex Sclerosing Lesion ("radial scar")

- A benign sclerosing breast lesion characterized by a central fibroelastotic core with radiating ducts and lobules exhibiting various proliferative changes .
- Term "complex sclerosing lesion" used if larger than 1 cm or composed of several closely contiguous fibroelastotic areas
- is the only commonly occurring benign lesion that forms irregular masses and can closely mimic invasive carcinoma mammographically, grossly, and histologically.

The term *radial scar* is a misnomer, as these lesions are not associated with prior trauma or surgery.

- There is a central nidus of entrapped glands in a hyalinized stroma with long radiating projections into stroma..
- Entrapped smaller ducts present within central fibroelastotic stroma; lined by one or more layers of epithelium with an outer myoepithelial cell layer.
- May be involved by atypical hyperplasia (ductal or lobular), LCIS, DCIS; rarely carcinoma (usually peripherally).
- If the radial scar shows no evidence of carcinoma and is totally excised, the general assumption has been that the patient is not at an increased risk of carcinoma.

الآفة المصلبة المعقدة "الندبة الشعاعية"

✓ آفة مصلبة سليمة تتظاهر بنواة ليفية مرنة تحيط بها قنوات و فصيصات، متشعبة، ممثلة تغيرات تكاثرية مختلفة .

✓ المصطلح " الآفة المصلبة المعقدة " يستعمل إذا كانت الآفة أكبر من واحد سم . أو مكونة من عدة مناطق ليفية مرنة متجاورة :

✓ و هي الآفة الوحيدة التي تظهر بشكل شائع بشكل كتل غير متجانسة و التي يمكن أن تقلد بشكل قريب للغاية السرطانية الغازية في تصوير الثدي الشعاعي ، و في المظهر العياني ، و المظهر النسيجي .

✓ المصطلح الندبة الشعاعية هو عبارة عن تسمية خاطئة ، حيث أنه هذه الآفات غير مرتبطة بأذية راضة أو جراحة سابقة

✓ في المركز يوجد عقيدة مركزية مكونة من غدد متكدسة (محصورة) ضمن اللحمية الهياكلية و لها اندخالات طويلة في اللحمية .

✓ القنوات المتكدسة (المحصورة) تظهر في اللحمية المركزية الليفية المرنة ، مبطنة بطبقة أو طبقتين من الخلايا الظهارية مع طبقة ظهارية عضلية خارجية .

✓ هذه الآفة ممكن أن تتضمن فرط تصنع لانموذجي (قنوي أو فصي) أي ، سرطانية قنوية أو فصيصية لابتدة ، وفي حالات نادرة تتضمن السرطانية .

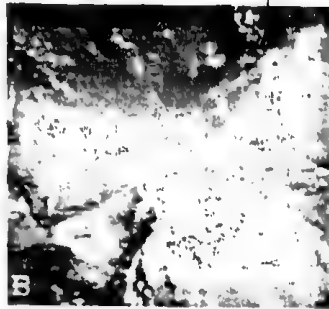
✓ إذا كانت الآفة الشعاعية (الندبة) لا تظهر أي دليل على وجود السرطانية و تم نفيها تماما ، فإن

الافتراض العام يكون أن هذا المريض غير معرض لزيادة خطورة الإصابة بالسرطان .

✓ النساء المصابات بآفات شعاعية لديهم خطورة

- women with radial scars have a risk for breast cancer that is almost twice that of women without scars, regardless of the histologic type of benign breast disease.
- The accepted treatment of mammographically detected radial scar is conservative excision and follow-up

الإصابة بسرطان الثدي تقريبا ضطفي الخطورة لدى النساء غير المصابين بهذه الآفات . بغض النظر عن المظهر الشعاعي لهذه الآفات .
✓ العلاج المقبول للآفات الشعاعية المكتشفة شعاعيا هو الاستئصال التام مع المراقبة الدورية لاحقا .



Intraductal Papilloma (Solitary and Multiple)

Solitary Intraductal Papilloma

- Typically arises from lactiferous ducts in central breast tissue (beneath the areola).
- Unilateral serous or bloody nipple discharge is the most frequent clinical sign, a palpable mass a less frequent.
- Usually found in women in their fifth or sixth decade.

Multiple papillomas

- Multiple papillary masses typically located in peripheral breast tissue in contiguous branches of the ductal system.
- Occurs in younger women (40s and early

الحليموم داخل القنوي (المفرد أو المتعدد) :

الحليموم داخل القنوي المفرد :

- يظهر بشكل نمطي من القنويات اللبنية في مستوى الثدي المركزي (الأقنية المركزية), خلف الهالة .
- النز الحلمي المصلي أو الدموي أحادي الجانب هو العرض الأكثر شيوعا سريريا , الكتلة المجسوسة هي أقل شيوعا .
- عادة ما نجده لدى النساء في العقد الخامس أو السادس من العمر .

الحليمومات المتعددة :

- هي عبارة عن كتل حليمية متعددة في التفرعات الانتهازية للجهاز القنوي في الثدي
- يظهر لدى السيدات في أعمار أصغر أي في العقد الخامس و الرابع من العمر .

50s).

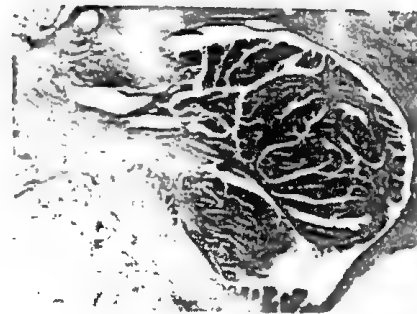
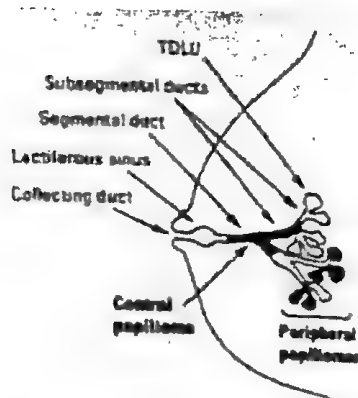
- Occurs far less frequently than solitary papillomas.
- Are often clinically occult. They rarely present as a mass or nipple discharge

Microscopic Findings

- Papillomas are composed of multiple branching fibrovascular cores, each having a connective tissue axis lined by luminal and myoepithelial cells.
- Growth occurs within a dilated duct.
- Epithelial hyperplasia and apocrine metaplasia are frequently present.

Prognosis and Treatment

- A two- and threefold risk of breast cancer for solitary and multiple papillomas, respectively.
- A five- and sevenfold risk of breast cancer for solitary and multiple papillomas with ADH, respectively.
- Surgery is adequate treatment



• أقل شيوعاً من الحليمومات المفردة .

• غالباً ما تكون غامضة , حيث نادراً ما تتظاهر بكتلة أو نزحني .

الموجودات المجهرية :

✓ الحليمومات مكونة من عدة تجمعات ليفية وعائية متفرعة و كل واحدة منها تتضمن على محور من نسيج ضام مبطن بخلايا لمعية و عضلية ظاهرية

✓ هذا النمو (الخلفية التشريحية للحليموم) يتم ضمن قناة متوسعة .

✓ عادة ما نشاهد ظاهر النمو النسيجي و الحؤول الإفرازي .

الانذار و العلاج :

• يوجد هناك زيادة ملموسة في خطورة التطور الى سرطان الثدي عند وجود الحليمومات المفردة (مرتين) أو المتعددة (ثلاثة أضعاف) .

• و عند وجود الحليمومات المفرزة للهرمون المضاد للإدرار تصبح خطورة التطور الى سرطان الثدي بنسبة خمسة مرات (في الحليموم المفرد) وسبعة أضعاف (في الحليمومات المتعددة)

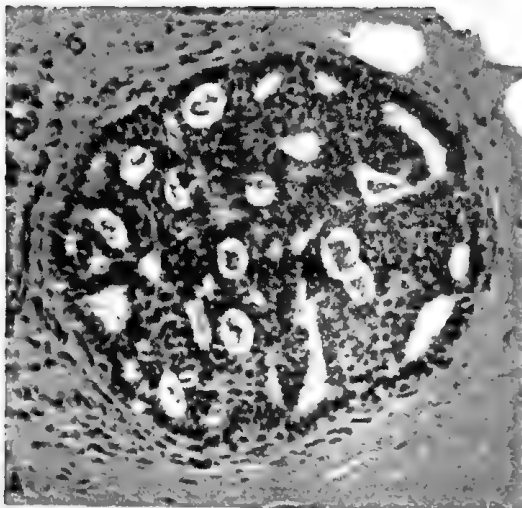
• الجراحة هي العلاج المناسب .

Proliferative Disease With Atypia Are High-Risk Lesions and Precursors to Carcinoma

- **Atypical Ductal hyperplasia**
- is a cellular proliferation resembling carcinoma in situ (DCIS), but lacking sufficient qualitative or quantitative features for diagnosis as carcinoma.
- Unlike other benign changes, atypical hyperplasias harbor some of the same acquired genetic losses and gains that are present in carcinoma in situ.
- is present in 5-17% of specimens from biopsies performed for calcifications and is found less frequently in specimens from biopsies for mammographic densities or palpable masses.
- It consists of a relatively monomorphic proliferation of regularly spaced cells, sometimes with cribriform spaces. It is distinguished from DCIS by being limited in extent and only partially filling ducts cells.

المرض التكاثري مع لانمطية الخلايا هي آفات عالية الخطورة و سلائف للسرطانات

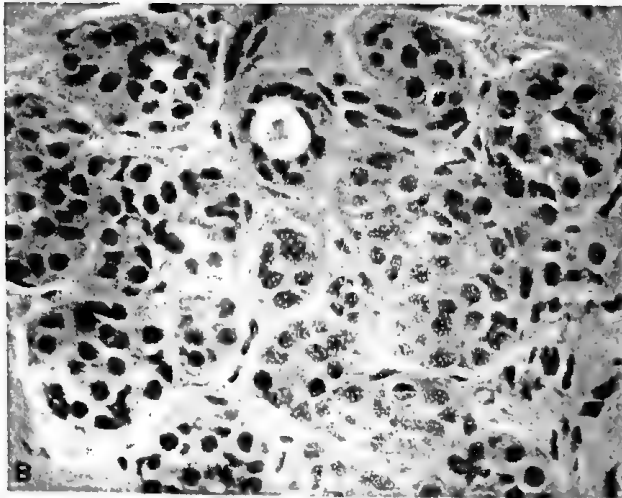
- **فرط التصنع القنوي اللانمطي:**
- هو عبارة عن تكاثر خلوي يشابه السرطانة الالبدية , لكن تنقصه المظاهر النوعية أو العددية الكافية لتشخيص السرطانة .
- على خلاف بقية الأورام السليمة , فرط التصنع اللانمطي تتضمن بعض مظاهر الانحذافات و الاضافات الجينية الموجودة في السرطانة الالبدية .
- يتواجد فرط التصنع اللانمطي في ٥ الى ١٧ % من خزعات الثدي المأخوذة على خلفية تكتلات و تتواجد في نسبة أقل في الخزعات المأخوذة بسبب الكثافات في تصوير الثدي الظليل أو الكتل المجسوسة .
- تتكون من تكاثر أحادي الشكل لخلايا تحصر بينها مساحات طبيعية الحجم , و أحيانا هذه المسافات بأشكال مصفوية , يتم تمييزها عن السرطانة الالبدية بكونها محددة الأحجام و تملأ القنوات المتوسعة بشكل جزئي .



Atypical Ductal hyperplasia

- **Atypical lobular hyperplasia**
- is an incidental finding and is found in fewer than 5% of specimens from biopsies performed for any reason.
- is defined as a proliferation of cells identical to those of lobular carcinoma in situ, but the cells do not fill or distend more than 50% of the acini within a lobule.
- Distention of involved lobules by small, round, loosely cohesive cells with eccentric cytoplasm
- Cells frequently contain an intracytoplasmic mucin vacuole.
- The cells lack the cell adhesion protein E-cadherin in the majority of cases

- **فرط التصنع اللاتمطي الفصوي:**
- هو عبارة عن موجود مجهري يتم إيجاده صدفة في ٥% من الخزعات المجرة لأي سبب كان .
- يتم تعريفه بتكاثر في الخلايا بشكل مشابه للتكاثر في السرطانة الفصية الالبدة , لكن هنا الخلايا لا تملأ أكثر من ٥٠% من العنبات ضمن الفصيص .
- وفيه يتم انتفاخ الفصيصات المصابة بخلايا صغيرة , مدورة , و قليلة الالتصاق ببعضها البعض مع سيتوبلازما غير مركزية .
- الخلايا عادة ما تحتوي على حويصل مخاطي داخل خلوي .
- هذه الخلايا تفتقد لمركب التلاصق الخلوي وهو بروتين الالتصاق "ال عكادرين" في معظم الحالات (هام).
- ملاحظة: بال ductal hyperplasia كان البروتين الالتصافي موجود



Atypical lobular hyperplasia

Ductal Carcinoma In Situ

- With the advent of mammographic screening, the diagnosis of DCIS rapidly increased from fewer than 5% of all carcinomas to 15-30% of carcinomas in well-screened populations.
- A malignant proliferation of epithelial cells within the duct system without evidence of stromal invasion
- Most commonly seen as microcalcifications on breast screening mammography, either:
 - rod-shaped calcifications
 - or branching (associated with high-grade DCIS)
 - or granular (associated with low-grade DCIS)

Microscopic Findings

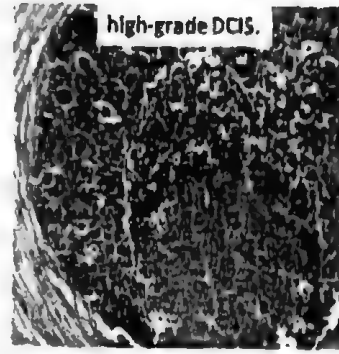
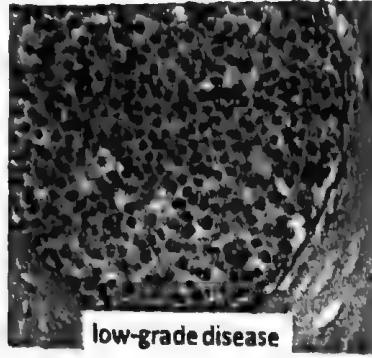
- Historically, DCIS has been divided into: low-grade high-grade DCIS
- in low-grade DCIS. The neoplastic cells within the ducts are small and regular, showing polarization around architectural structures, such as micropapillae and cribriform spaces
- in high-grade DCIS. The neoplastic cells may be large, pleomorphic, and often solid in growth with "high-grade" hyperchromatic nuclei and areas of central necrosis.
- The necrotic cell membranes commonly calcify and are detected on mammography as clusters or linear and branching microcalcifications pattern
- No invasion is seen through the basement membrane

السرطانة القنوية اللائدة :

- مع مجيء التصوير الظليل للثدي ، فإن تشخيص السرطانة القنوية اللائدة ارتفع بسرعة من أقل من ٥% إلى أكثر من ١٥ - ٣٠% من السرطانات لدى الأشخاص الذين يتم لديهم التصوير بنسب جيدة .
- وهو عبارة عن تكاثر خبيث للخلايا الظهارية ضمن الجهاز القنوي بدون دليل على وجود غزو للحمية .
- عادة ما نشاهد تكتلات صغيرة في تصوير الثدي الظليل ، هذه التكتلات تكون اما :
 - ✓ تكتلات عصوية الشكل
 - ✓ تكتلات متشعبة (مرتبطة مع السرطانة القنوية ... من الدرجة العالية)
 - ✓ تكتلات محببة (مرتبطة مع السرطانة القنوية من الدرجة المنخفضة)

الموجودات المجهرية :

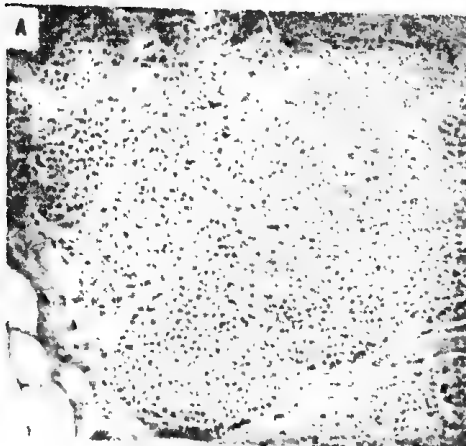
- نسيجيا ، السرطانة القنوية اللائدة تم تقسيمها الى : سرطانة قنوية منخفضة الدرجة و سرطانة قنوية عالية الدرجة .
- ✓ في السرطانة القنوية اللائدة منخفضة الدرجة ، الخلايا الورمية تكون صغيرة و منتظمة ، مظهرة تموضع قطبي في بعض التشكلات الهندسية ، كالحليمات الصغيرة و المسافات المصفوية الشكل .
- ✓ في السرطانة القنوية اللائدة عالية الدرجة ، الخلايا الورمية قد تكون كبيرة ، كشمعية و عادة صلبة في النمو مع أنوية عالية الدرجة من فرط التصبغ و مناطق من التخر المركزي .
- ✓ أغشية الخلايا المتتخرة عادة تتكلس و يتم كشفها في التصوير الظليل للثدي كتجمعات أو نمط من التكلس الصغير بشكل خطي أو شعاعي .
- لا يوجد غزو على طول الغشاء القاعدي .



Lobular Carcinoma in Situ (LCIS)

LCIS is always an incidental biopsy finding, since it is not associated with calcifications or stromal reactions that produce mammographic densities.

- As a result, its incidence (1 - 6% of all carcinomas) has not been affected by the introduction of mammographic screening.
- When both breasts are biopsied, LCIS is bilateral in 20 - 40% of cases,
- LCIS is more common in young women, with 80- 90% of cases occurring before menopause.
- Atypical lobular hyperplasia, LCIS, and invasive lobular carcinoma all consist of dyscohesive cells with oval or round nuclei and small nucleoli.
- The cells lack the cell adhesion protein E-cadherin, a transmembrane cell adhesion protein that contributes to the cohesion of normal breast epithelial cells.



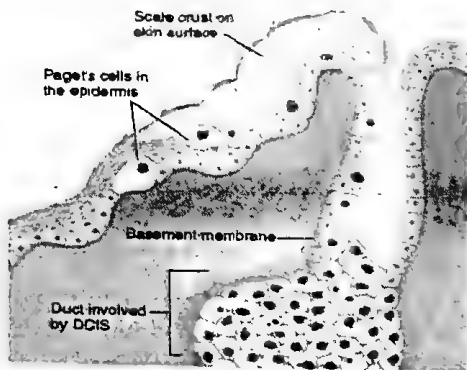
السرطانة الفصية اللابدة :

- السرطانة الفصية اللابدة هي دائما من الموجودات التي يتم إيجادها صدفة , حيث أنها لا ترتبط بحدوث تكلسات (هام) أو تفاعلات مع اللحمية تنتج أي كثافات في التصوير الظليل للثدي .
- و كنتيجة لذلك فإن هذه السرطانة التي تشكل (١ إلى ٦ %) من كافة السرطانات لم تتأثر بظهور التصوير الظليل للثدي .
- عندما يجري الخزعة لكل من الثديين , فإن السرطانة الفصية اللابدة تشكل (٢٠ إلى ٤٠ %) .
- السرطانة الفصية اللابدة أكثر شيوعا لدى النساء الصغيرات حيث (٨٠ إلى ٩٠ %) من الحالات تظهر قبل سن الضهي .
- فرط تصنع الفصي اللانمطي و السرطانة الفصية المرتشحة تتكون من خلايا غير منتصقة مع نواة بيضوية أو مدورة و نوية صغيرة .
- الخلايا تفتقد إلى المركب البروتيني E-cadherin , وهو بروتين خلوي لاصق بين أغشية الخلايا يساهم في التصاق خلايا الثدي الطبيعية .

LCIS by definition consists of characteristic dyshesive, uniform cells filling and distending more than 50% of the spaces in this TDLU.

Paget disease of the nipple

- is a rare manifestation of breast cancer (1%-4% of cases) and presents as a unilateral erythematous eruption with a scale crust.
- Pruritus is common, and the lesion may be mistaken for eczema.
- Malignant cells (Paget cells) extend from DCIS within the ductal system, via the lactiferous sinuses, into nipple skin without crossing the basement membrane.
- The tumor cells disrupt the normal epithelial barrier, allowing extracellular fluid to seep out onto the nipple surface.
- A palpable mass is present in 50- 60% of women with Paget disease, and almost all of these women have an underlying invasive carcinoma.
- In contrast, the majority of women without a palpable mass have only DCIS.
- Prognosis of Paget disease depends on the features of the underlying carcinoma and is not affected by the presence or absence of DCIS involving the skin when matched for other prognostic factors.



داء باجيت في حلمة الثدي :

- ✓ هو تظاهر نادر لسرطان الثدي في حوالي (١ إلى ٤ %) من سرطانات الثدي و يتظاهر بطفح حمامي الشكل ثنائي الجانب مع قشرة توسفية.
- ✓ الحكة شائعة , و يمكن لتشخيص الآفة أن يختلط مع الأكزيما .
- ✓ الخلايا الورمية (خلايا باجيت) تمتد من سرطانة قنوية لاددة من الجهاز القنوي , من خلال الجيوب اللبنية إلى جلد الحلمة بدون اختراق الغشاء القاعدي .
- ✓ الخلايا الورمية تخرب الحاجز الظهاري الطبيعي , و تسمح بذلك للسائل خارج الخلوي أن يتسرب إلى جلد الحلمة .

(في كل حالات باجيت يوجد سرطان)

- ✓ يمكن مصادفة كتلة مجسوسة في ٥٠ إلى ٦٠ % من النساء المصابات بداء باجيت , وتقريبا كل أولئك النساء مصابات بسرطانة غازية قبلها .
- ✓ على النقيض من ذلك , الغالبية الساحقة من النساء الذين لا يمتلكون كتلة مجسوسة لديهم فقط سرطانة قنوية لاددة .
- ✓ الإنذار في داء باجيت يعتمد على مظاهر السرطانة المسببة لهذا الداء و لا تتأثر بوجود أو غياب السرطانة القنوية اللابدة الممتدة إلى الجلد عند مقارنتها مع عوامل الإنذار الأخرى .

The malignant cells disrupt the normally tight squamous epithelial cell barrier, allowing extracellular fluid to seep out and form an oozing scaly crust.

CLASSIFICATION OF BREAST CARCINOMA

- Greater than 95% of breast malignancies are adenocarcinomas, which are divided into *in situ carcinomas* and *invasive carcinomas*.
- Carcinoma in situ refers to a neoplastic proliferation that is limited to ducts and lobules by the basement membrane.
- Despite evidence that all breast carcinomas arise from cells in the terminal duct lobular unit, the use of the terms *lobular* and *ductal* to describe both *in situ* and *invasive* carcinomas persists.

تصنيف سرطانات الثدي :

- أكثر من ٩٥ % من خباثات الثدي هي سرطانات غدية ، والتي تقسم إلى سرطانات لابتدة و سرطانات غازية .
- السرطانة اللابتدة ترمز إلى تكاثر ورمي محدد بالفئتيات و الفصيصات بواسطة الغشاء القاعدي .
- و بغض النظر عن الدليل أن كل سرطانات الثدي تنشأ من الوحدة الفصية القتوية الانتهائية (هام) ، فإن استخدام مصطلحات كالسرطانة الفصية و القتوية في كل من السرطانة اللابتدة و الغازية قد استمر .

Invasive (Infiltrating) Carcinoma

Invasive Ductal Carcinoma, No Special Type (NST)

- Invasive carcinomas of no special type include the majority of carcinomas (70 - 80%).
- On gross examination, most tumors are firm to hard and have an irregular border.
- When cut or scraped, they typically produce a characteristic **grating sound** (similar to cutting a water chestnut) due to small, central pinpoint foci or streaks of **chalky-white elastotic stroma** and occasional small foci of calcification.

Microscopically,

- There is a wide range of histologic appearances. tumor cells form trabeculae, sheets, nests and glands.
 - **Histologic Grade** combines scores for tubule formation, nuclear pleomorphism and mitotic count into a final grade of 1(Well), 2 (Moderately) or 3 (Poorly differentiated),
 - **grade 1:** show prominent tubule formation, small round nuclei, and rare mitotic figures.
 - **Grade 2:** may have tubules, but solid clusters or single infiltrating cells are also present.
- These tumors have a greater degree of nuclear pleomorphism and contain mitotic figures.
- **Grade 3:** often invade as ragged nests or solid sheets of cells with enlarged irregular nuclei. A high proliferation rate and areas of tumor necrosis are common.

السرطانة القنوية الغازية بدون نمط خاص :

❖ السرطانات الغازية بدون نمط خاص تتضمن غالبية السرطانات ، (٧٠ إلى ٨٠ %) ..

❖ بالفحص العياني تكون هذه السرطانات قاسية إلى صلبة ولها حواف غير منتظمة

❖ و عندما يتم قطعها أو كشطها فإنها تنتج بشكل

نمطي صوتا يشبه صوت الحزير (كما الصوت الناجم

عن قطع حبوب الكستاء) وذلك بسبب اللحمة

القاسية طباشيرية اللون شبه المرنة التي تتضمن

بعض البقع من التكتلات .

مجهريا :

هناك طيف واسع من المظاهر النسيجية ، حيث الخلايا

الورمية تشكل ترابيق ، حبال ، أعشاش و تراكيب غدية .

✓ التصنيف النسيجي يجمع نقاط تعبر عن تشكل

القنوات ، الكشم النووي ، و التعداد الانقسامى

في تصنيف نهائي بثلاث درجات هي

❖ الدرجة ١ (جيد التمايز)

❖ الدرجة ٢ (متوسط التمايز)

❖ الدرجة ٣ (ضعيف التمايز) .

❖ الدرجة ١ : تظهر مظاهر تشكل القنوات ، أنوية

صغيرة مدورة ، والمظاهر الانقسامية تكون نادرة .

❖ الدرجة ٢ : يمكن أن تتضمن قنوات ، لكن أيضا هناك

بعض الخلايا الورمية المرتشحة بشكل عنائيد أو

بشكل خلايا مفردة ، الأورام في هذه الدرجة تتضمن

درجات أعلى من الكشم النووي و فيها مظاهر

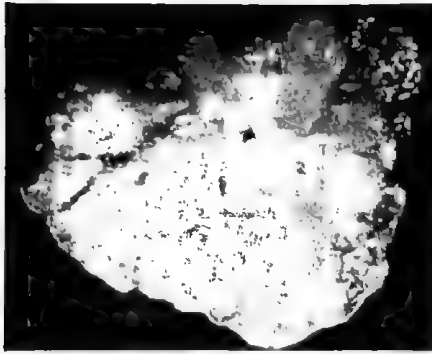
انقسامية .

❖ الدرجة ٣ : غالبا ما نشاهد فيها الغزو بشكل أعشاش

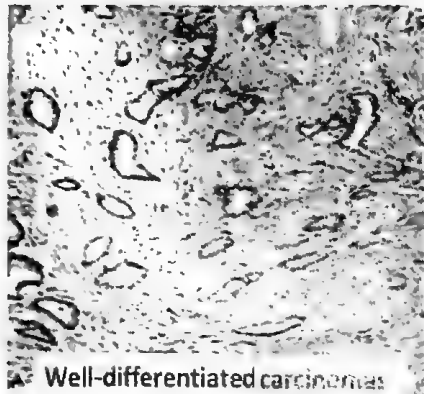
- The surrounding stroma ranges from desmoplastic to collagenous.
- higher-grade tumors may show tumor necrosis.

ممزقة أو حبال صلبة مع نويات متضخمة غير منتظمة. النشاط التكاثري يكون أعلى ، و مناطق النخر الخلوي تكون شائعة ..

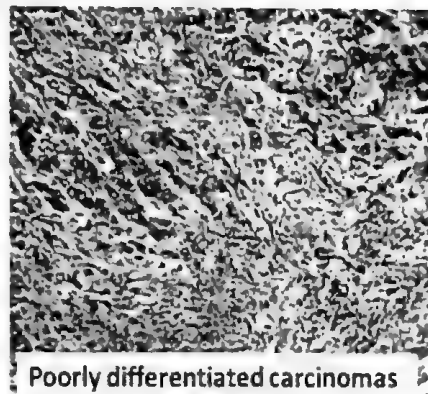
اللحمة المحاورة تتراوح بين النمط المولد للليف و الكولاجيني و الأورام ذات الدرجات الأعلى تظهر مظاهر النخر الورمي في اللحمة .



An irregularly shaped, dense mass (arrows) is seen in this otherwise fatty breast.



Well-differentiated carcinomas



Poorly differentiated carcinomas

Invasive Lobular Carcinoma

- is the **second most common form of invasive breast cancer**, representing **5-15% of all invasive carcinomas**.
- **Stromal desmoplasia and fibrosis may be minimal**, so patients often present with a **poorly defined thickening of the breast** or have **clinically silent disease**, often with **subtle or absent mammographic features**.
- During the last 20 years, a steady increase in its incidence has been reported in women over 50, which might be attributable to the increased use of hormone replacement therapy.
- The mean age of patients with ILC is 1-3 years older than that of patients with infiltrating ductal carcinoma (IDC).
- **multicentricity and bilaterality** are more common than IDC (NST) cancers (i.e., 5% - 10%).
- Lobular cancers characteristically show a **dishesive population of malignant epithelial cells** diffusely infiltrating the stroma, often without desmoplasia
- Cells frequently line up in single file, and may show a periductal "targetoid" arrangement.
- **They do not form ducts**, but may form solid sheets, trabeculae or nests. Cells typically contain **intracytoplasmic lumina**, with **eccentrically placed nuclei**, and are similar in appearance to those seen in LCIS.
- **Metastatic pattern of (ILC) differ from that of (IDC)**.
- A higher frequency to extension to **bone, gastrointestinal tract, uterus the leptomeninges, ovaries and diffuse serosal**

السرطانة الفصية الغازية :

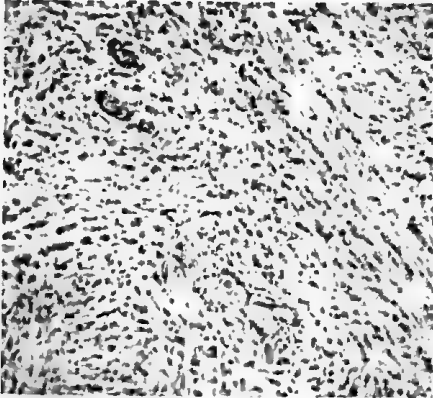
- وهي السرطانة الغازية الثانية من حيث الشيوع .
- ممثلة ٥ إلى ١٥ % من كل السرطانات الغازية .
- النشاط اللحمي المكون للليف و التليف يمكن أن يكون محدودا (النسيج الليفي قليل) , لذلك فان المرضى يتظاهرون بتشنج ثدي غير محدد بدقة أو مرض سريري صامت و قد تكون هذه الآفات رقيقة أو غير ظاهرة في التصوير الظليل للثدي .
- في السنوات الـ ٢٠ الأخيرة لوحظ ازدياد ثابت في نسبة الحدوث لدى النساء فوق الـ ٥٠ عاما , و هذا الأمر قد يكون مرتبطا للعلاج المعاكس للهرمون .
- العمر المتوسط للمرضى المصابين بالسرطانة اللبية الغازية يكون بمعدل سنة إلى ثلاث سنوات أكبر من المرضى المصابين بالسرطانة القنوية الغازية .
- تعد المركزية و ثنائية الجانب هي أكثر شيوعا في هذه الأورام من السرطانة القنوية المرتشحة غير ذات النمط الخاص (النسبة مثلا من ٥ الى ١٠ % .
- السرطانات القنوية تتظاهر بتكاثر لخلايا ورمية ظهارية خبيثة , غير ملتصقة , غازية للحمية بدون وجود تكون للليف .
- الخلايا عادة ما تصطف في خط واحد و في بعض الأحيان تظهر توضع حول قنوي أو هدفي .
- الخلايا الورمية لا تشكل قنويات , و في بعض الأحيان قد تشكل حبال , تراكيب أو أعشاش , الخلايا و بشكل نمطي تحتوي على لمعة داخل خلوية , مع أنوية ذات توضع غير ارتكازي , وتشبه بذلك الخلايا في السرطانة القنوية المرتشحة .
- النمط النقائلي في السرطانة القنوية المرتشحة مختلف عن النمط النقائلي في السرطانة الفصية المرتشحة ,

involvement in ILC while extension to lung is more frequent in IDC.

- lobular carcinoma may be mistaken for signet ring carcinoma of the GI tract, which it closely resembles.
- lobular carcinoma is characterized by the loss of E-cadherin, a cell adhesion molecule that functions as a tumor suppressor.

حيث هناك إمكانية أكبر للتمدد إلى العظم و الجهاز الهضمي , الرحم و السحايا الرقيقة و المبيضين و تداخل مصلي أكبر في السرطانة الفصية الغازية بينما السرطانة القنوية المرتشحة تكون الرئة أكثر الأعضاء استهدافا بالنقائل .

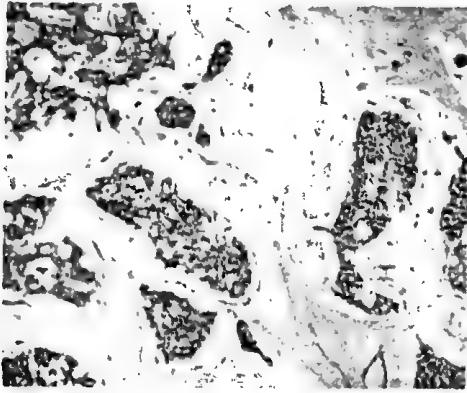
- السرطانة الفصية المرتشحة يمكن أن يتم اختلاط تشخيصها مع سرطانة الخلية الخاتمية في الجهاز الهضمي , حيث تقلدها بشكل قريب للغاية (الواسمات المناعية تميز بينهما)
- السرطانة الفصية تتظاهر بفقدان البروتين e cadherin , و هو جزيء التصاق خلوي يعمل ككايح للأورام .



Tumors may be discrete firm masses or be poorly defined, making accurate gross measurement difficult

Mucinous Carcinoma

- Patients with mucinous carcinoma are typically older than those with other tumor types.
- This tumor makes up less than 1-6% of breast cancers.
- Grossly, they are well circumscribed, with a gelatinous texture.
- Low-grade malignant epithelial cells form acini, nests or trabeculae, which appear to float in pools of extracellular mucin.
- Direct stromal invasion by malignant epithelial cells is absent.
- Patients with pure mucinous carcinoma, strictly diagnosed, have an excellent prognosis.



Mucinous Carcinoma

السرطانة المخاطينية :

- المرضى في السرطانة المخاطينية يكونون بأعمار أكبر من أولئك المصابين بأورام أخرى ..
- هذا الورم يشكل من ١ إلى ٦ % من أورام الثدي .
- وبالمظهر العياني ، هي أورام محددة بشكل جيد ، مع بنية نسيجية جيلاتينية (هلامية) .
- في هذا الورم ، خلايا ظهارية خبيثة تشكل غنبات و أعشاش و ترابيق ، و التي تبدو وكأنها تطفو في مسابح من المخاطين خارج الخلوي .
- مظاهر الغزو النسيجي المباشر للحممة المجاورة تكون غائبة . (الورم لا يعطي مظاهر قساوة لأنو لا يحوي لحممة ليفية)
- المرضى المصابين بالورم المخاطيني بشكل صافي (الورم لوحده دون أورام أخرى) ، يتم تشخيصهم بدقة ، و يمتلكون إنذار ممتاز .

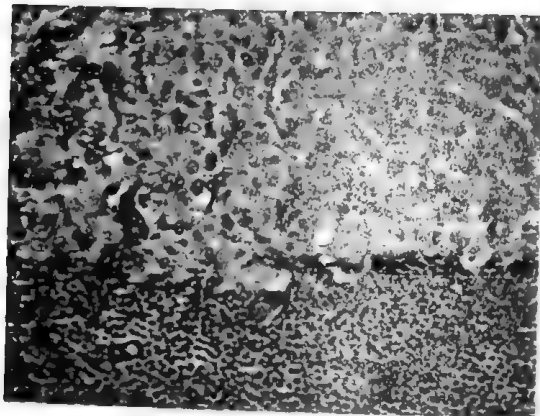
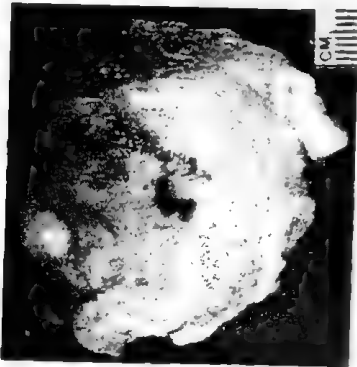
Medullary carcinomas

- are exceptionally rare, but are represented in patients with germline BRCA1 mutations.
- half of all patients are younger than 50 years of age.
- These tumors produce little desmoplasia is soft, fleshy (medulla is Latin for "marrow"), and well circumscribed.

السرطانة النخاعينية (النقوية) :

- ✓ هذه الأورام هي نادرة بشكل كبير ، و تتظاهر لدى المرضى الذين لديهم أساس طفري في الموقع المورثي BRCA1 .
- أكثر من نصف هؤلاء المرضى هم بأعمار أصغر من ٥٠ سنة .

- **Histologically, the carcinoma is characterized by**
- **solid, syncytium-like sheets of large cells which compose more than 75% of the tumor mass;**
- **frequent mitotic figures**
- **a moderate to marked lymphoplasmacytic infiltrate surrounding and within the tumor;**
- **a pushing (noninfiltrative) border.**
- **DCIS is minimal or absent.**
- **These tumors are typically ER, PR and HER2 negative ("triple negative"). p53 overexpression is common.**
- **The prognosis is better than that for high-grade ductal, NST tumors. Lymph node metastases occur less frequently.**



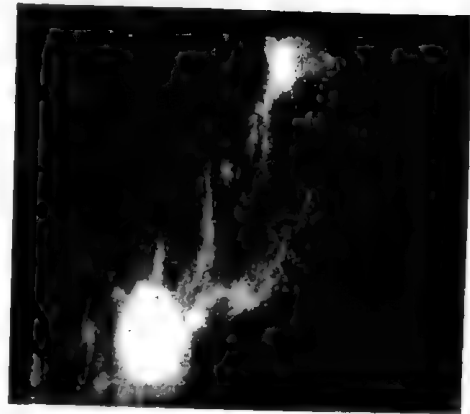
هذه الأورام تنتج مظاهر من تكون الألياف و المظاهر الالتصاقية ، و تكون رقيقة ، لحمية الشكل ، و محددة الحواف بدقة .

نسيجيا :

السرطانية تتظاهر ب :

١. حبال لاخلوية الشكل من الخلايا الكبيرة تكون أكثر من ٧٥ % من كتلة الورم .
٢. مظاهر انقسامية متكررة .
٣. رشاحة لمفية بلازمية معتلة إلى ملحوظة محيطة بالورم و ضمنه .
٤. حافة دفعية (غير مرتشحة) ، السرطانية القنوية اللابدة نادرة أو غائبة .

هذه الأورام سلبية المستقبلات للبروجسترون و الاستروجين و HERINEU (سلبية ثلاثية) ، فرط تظاهر المورثة P53 هو أمر شائع .(هام)
الإنذار يكون أفضل من الأورام القنوية المرتشحة عالية الدرجة (هام). و الأورام القنوية غير الخاصة ، الارتشحات إلى العقد اللمفية تكون أقل شيوعا .



Tubular Carcinoma

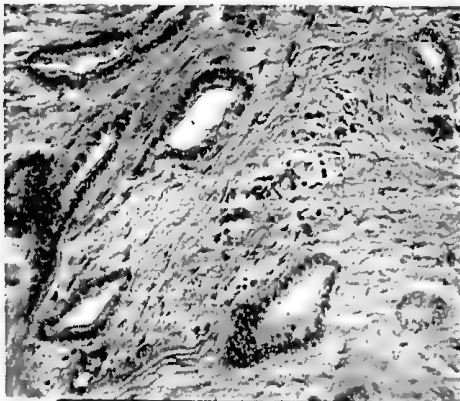
- Tubular carcinomas are typically detected as **small irregular mammographic densities** in women in their late 40s.
- They are uncommon, but constitute up to 10% of tumors that are **smaller than 1 cm** in size.

Morphology.

- These tumors consist **exclusively** of well-formed tubules and are sometimes mistaken for benign sclerosing lesions. However, the **myoepithelial cell layer is absent**, placing the tumor cells in direct contact with the stroma.
- Lymph node metastases **are rare**, and patients with tubular carcinomas have an **excellent prognosis**.

Differential Diagnosis

Radial scar/complex sclerosing lesion



السرطانة الأنبوبية

السرطانة الأنبوبية : (إنذاره جيد)

✓ السرطانات الأنبوبية عادة ما يتم اكتشافها ككتافات صغيرة غير منتظمة في الصورة الظليلة للثدي عند النساء في أواخر الأربعينات من العمر .
✓ هذه الأورام غير شائعة لكنها تشكل أكثر من ١٠ % من الأورام التي هي أقل من سنتيمتر واحد في الحجم.

المظاهر الشكلية :

هذه الأورام تتكون بشكل خاص من أنابيب جيدة التشكل و يمكن أن تقع في الخطأ في تشخيصها في الآفات المصلية السليمة لكننا نجد أن في الأنابيب تكون الطبقة العضلية الظهارية غائبة . جاعلة بذلك الخلايا الورمية في تماس مباشر مع اللحمية المجاورة .

نقايل العقد اللمفية تكون نادرة و المرضى المصابين بالسرطانات الأنبوبية لديهم إنذار ممتاز .

التشخيص التفريقي :

الآفة المصلية المركبة و الندبة الشعاعية .

Inflammatory Carcinoma

- Characterized by the clinical appearance of **red, tender/painful, warm** lesion with skin dimpling/peau d'orange, and diffuse induration of the breast, in some cases a palpable ill defined mass.
- The clinical diagnosis is more frequent than the pathologic counterpart, but ideally it should be accompanied by a skin biopsy showing dermal lymphatic involvement before the tumor is deemed inoperable.
- Pathologic studies in some of those cases revealed the lesion to be an **undifferentiated carcinoma** with widespread carcinomatosis of the dermal lymphatic vessels.
- Axillary nodal metastases are present in most cases.
- Tumors with either clinical or pathological features of inflammatory carcinoma are **aggressive; fatal within 2 years** before chemotherapy.

السرطانة الالتهابية (تشخيصها سريري) :

✓ تتمثل بمظهر سريري خاص وهو كتلة مؤلمة , دافئة , حمراء اللون مع تجبر متشتر في نسيج الثدي , مظهر علامة قشر البرتقال و أحيانا تتظاهر بشكل كتلة مجسوسة ضعيفة التحدد.

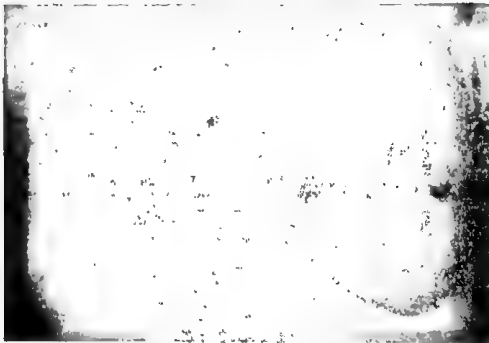
✓ التشخيص السريري أشيع من تشخيص التشريح المرضي , لكن بشكل مثالي يجب أن يصاحب التشخيص بخزعة جلد حيث تظهر تواجد لمفي في الأئمة , و ذلك قبل أن يتم التأكيد بأن الورم نهائي و غير قابل للجراحة .

✓ دراسات التشريح المرضي أظهرت أن الآفة هي سرطانة غير متمايضة مع انتشار سرطاني واسع للأوعية اللمفية الجلدية .

✓ النفاثات للعد اللمفية في الإبط تكون موجودة في أغلب الحالات .

✓ السرطانات التي تحتوي على مظاهر مرضية أو سريرية للسرطانة الالتهابية هي سرطانات عنيفة , و مميتة في غضون سنتين قبل العلاج الكيماوي .

✓ (الانذار سيئ جدا)



PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS

- Tumor size
- Histologic subtype
- Histologic grade
- Lymphovascular invasion
- Distant metastases
- Lymph node metastases
- Estrogen and progesterone receptors
- HER2/neu

Estrogen and progesterone receptors

- Current assays use immunohistochemistry to detect nuclear hormone receptors, a finding that is correlated with a better outcome and is an important predictor of response to hormonal therapy.
- 80% of carcinomas that are ER and PR positive respond to hormonal manipulation, whereas only about 40% of those with either ER or PR alone respond.
- ER-positive cancers are less likely to respond to chemotherapy.
- Conversely, cancers that fail to express either ER or PR have a less than 10% likelihood of responding to hormonal therapy but are more likely to respond to chemotherapy.

عوامل الانذار و التوقع لسرطانات الثدي :

- A. حجم الورم
- B. تحت النمط النسيجي
- C. الدرجة النسيجية
- D. الغزو اللمفي الوعائي
- E. النقائل البعيدة
- F. نقائل العقد اللمفية
- G. مستقبلات الاستروجين و البروجسترون
- H. HER2/neu مستقبلات عوامل النمو البشريّة .

مستقبلات الاستروجين و البروجسترون :

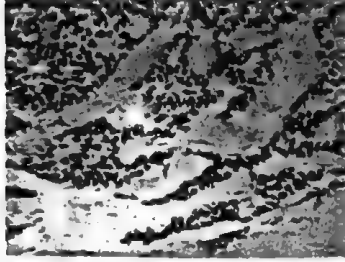
✓ التحاليل الحالية تستعمل الكيمياء المناعية النسيجية لكشف المستقبلات الهرمونية النووية , و وجودها يترافق مع نتيجة أفضل و توقع أفضل للاستجابة للعلاج الهرموني .

✓ ٨٠% من السرطانات ايجابية مستقبلات الاستروجين و البروجسترون معا تملك قابلية الاستجابة للعلاج الهرموني بنسبة ٨٠% , بينما السرطانات الايجابية الاستروجين او البروجسترون بشكل منفصل تكون نسبة الاستجابة للعلاج الهرموني فيها ٤٠% فقط.

✓ السرطانات ايجابية مستقبلات الاستروجين أقل استجابة للعلاج الكيماوي .

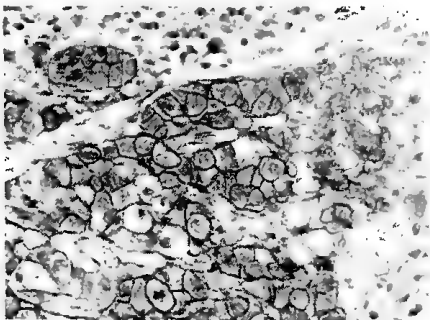
✓ على النقيض من ذلك فان السرطانات التي تفشل في التعبير عن مستقبلات الاستروجين و البروجسترون معا تكون بنسبة أقل من ١٠% مستجيبة للعلاج الهرموني لكن أكثر استجابة للعلاج الكيماوي .

- *presence of (ER) is significantly associated with low histologic grades, absence of tumor necrosis and correlates inversely with the presence of epidermal growth factor receptors (HER2/neu)*



HER2/neu.

- *HER2/neu overexpression is associated with poorer survival, but its main importance is as a predictor of response to agents that target this transmembrane protein (e.g., trastuzumab or lapatinib). Herceptin*
- *Several different assays are used to determine HER/neu gene amplification and protein overexpression by immunohistochemistry or FISH.*
- *HER2/neu overexpression is found in nearly all cases of high-grade DCIS, in 20–30% of invasive ductal carcinomas, and in a smaller percentage of invasive lobular carcinomas.*
- *HER2/neu amplification correlates inversely with estrogen and progesterone expression.*



✓ وجود مستقبلات البروجسترون في السرطانات مرتبطة بشكل كبير مع الدرجات النسيجية المنخفضة , غياب مظاهر النخر الورمي و تتوافق عكسيا مع وجود مستقبلات عوامل النمو البشري HER \ NEU .

HER2 \ NEU مستقبلات عوامل النمو البشري :

✓ فرط التعبير الجيني عن عامل النمو البشري مرتبط بمعدل نجاة أقل , لكن أهميته الأكبر هي كونه مشعر لاستجابة الأورام للعوامل التي تستهدف هذا البروتين النسيجي (عامل النمو النسيجي)

مثل , TRASTUZUMAB , LAPATINIP , HERCEPTIN

✓ العديد من التحاليل المختلفة تقوم بكشف عملية التضخيم و فرط التعبير الجيني عن مستقبلات بروتينات عوامل النمو البشري مثل الكيمياء المناعية النسيجية مثل الكيمياء المناعية النسيجية (FISH) FLUORESCENCE IN SITU و HYPERIDIZATION) أي التهجين المتألق

المناعي اللابذ .

✓ فرط التعبير الجيني عن عوامل النمو البشري موجود تقريبا في جميع حالات السرطانة القنوية الغازية عالية الدرجة , في ٢٠ إلى ٣٠ % من السرطانات القنوية الغازية و بنسبة أقل في السرطانات الفصية الغازية .

✓ تضخيم ال HER2/neu يتوافق بشكل عكوس مع التعبير الجيني عن الاستروجين و البروجسترون (وبالتالي وجود ال her2 يعبر عن سوء الإنذار).

STROMAL TUMORS

- The two types of stroma in the breast, intralobular and interlobular, give rise to distinct types of neoplasms.
- The breast specific biphasic tumors **fibroadenoma** and **phyllodes tumor** arise from intralobular stroma.

Fibroadenoma

- **Fibroadenoma Is a Benign Tumor With Epithelial and Stromal Components.**
- **Fibroadenomas are common, mobile, painless, well-defined breast lumps.**
- **They are most often diagnosed in women 20 - 35 years of age.**
- **It increases in size during pregnancy and tends to regress as the age of the patient increases.**
- **It is usually single, but in 20% of cases there are multiple lesions in the same breast or bilaterally.**

Grossly,

- **Fibroadenomas are round or ovoid and rubbery, and are sharply demarcated from surrounding breast.**
- **Most are less than 3 cm in diameter, but they can rarely be much larger (up to 20 cm) in young women or adolescents.**



أورام اللحمية :

النمطين من اللحمية الموجودين في نسيج الثدي بين الفصيصي و داخل الفصيصي يعطيان الأرضية لنشوء نوعين مختلفين من الأورام .
أورام الثدي ثنائية الطور و هي قارة الثدي (الغدوم الليفي) و الأورام الورقية تنشأ من اللحمية بين الفصيصية .

الغدوم الليفي في الثدي :

- ✓ الغدوم الليفي في الثدي هو ورم سليم مع مكونات ظهارية و لحمية .
- ✓ الغدومات الليفية هي كتل ثديية سليمة و متحركة , غير مؤلمة و محددة الجوانب بشكل جيد .
- ✓ غالبا ما يتم تشخيصهم في النساء بين أعمار بين ٢٠ لى ٣٥ عاما .
- ✓ يزداد حجمها في أثناء الحمل و تضمحل عندما يقدم المريض في السن .
- ✓ غالبا ما تكون وحيدة , ولكن في ٢٠ % من الحالات هناك آفات متعددة في نفس الثدي أو ثنائية الجانب .

المظهر العائلي :

الغدومات الليفية تكون مدورة أو بيضوية الشكل , مطاطية و معزولة بشكل جيد عن نسيج الثدي المجاور .
معظمها يكون أقل من ٣ سم حجما في القطر , و لكن في حالات نادرة قد تكون أكبر بشكل ملحوظ (أكثر من ٢٠ سم) في النساء اليافعات و البالغات .

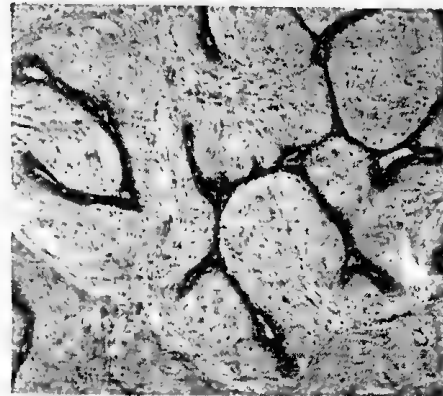
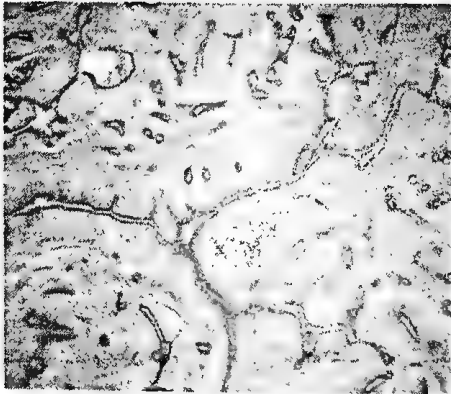


Microscopically,

- There are two components: stroma and epithelium
- The stroma is typically composed of spindle cells and shows variable, but usually low cellularity.
- The epithelial component is formed from the normal TDLU constituents; the epithelial and myoepithelial layers are preserved.
- The relationship of the stroma to the epithelium is typically uniform throughout the lesion and two growth patterns may be seen.
- In the intracanalicular pattern, stromal growth compresses duct structures into curvilinear slits.
- In the pericanalicular pattern, ducts maintain a tubular configuration, surrounded by stromal proliferation.
- These patterns have no clinical or prognostic import.

مجهريا :

- هناك مكونين أساسيين هما النخمة و الظهارية .
- ✓ النخمة : مكونة بشكل نمطي من خلايا مغزلية التي تظهر خلوية متنوعة و لكن غالبا خفيفة .
- ✓ المكون الظهاري : هو مكون من مكونات الوحدة الفصية القنوية الانتهازية , حيث . المكونات الظهارية و العضلية الظهارية تكون محفوظة .
- العلاقة بين المكون اللحمي و الظهاري في هذا الورم تأخذ شكلا واحدا على كامل مساحة الورم نمطان من النمو يمكن أن يتظاهرا :
 - النمط داخل القنوي : حيث أن النمو اللحمي يضغط القنوات في شقوق خطية صغيرة .
 - النمط حول القنوي : القنوات تحافظ على بنيتها الأنبوبية , محاطة بفرط تكاثر لحمي .
- هذه الأنماط ليس لها أهمية سريرية أو انذارية .



Phyllodes Tumor

- Phyllodes tumors, like fibroadenomas, arise from intralobular stroma.
- Although they can occur at any age, most present in the sixth decade, 10-20 years later than the peak age for fibroadenomas.
- The tumors vary in size from a few centimeters to massive lesions.
- The larger lesions often have bulbous protrusions (phyllodes is Greek for "leaflike") due to the presence of nodules of proliferating stroma covered by epithelium. In some tumors these protrusions extend into a cystic space.
- Phyllodes tumors are distinguished from the more common fibroadenomas on the basis of cellularity, mitotic rate, nuclear pleomorphism, stromal overgrowth, and infiltrative borders.
- Low-grade lesions resemble fibroadenomas but are more cellular and contain mitotic figures.
- High-grade lesions may be difficult to distinguish from other soft-tissue sarcomas and may have foci of mesenchymal differentiation (e.g., rhabdomyosarcoma or liposarcoma).
- the majority of high-grade lesions are reported to have amplification of HER2/neu.

الأورام الورقية :

- ✓ الأورام الورقية هي مثل الغدومات الليفية تنشأ من اللحمية بين الفصية .
- ✓ على الرغم من أنها قد تظهر في أي عمر , فإن معظمها يتظاهر في العقد السادس من العمر , بعد بحوالي ١ إلى ٢٠ سنة من العمر القمي لظهور الأورام اللحمية الأخرى .
- ✓ الأورام تتراوح في حجمها بين عدة سنتيمترات إلى آفات ضخمة .
- ✓ الآفات الأضخم عادة ما تمتلك اندخالات بصليّة و ذلك بسبب وجود عقيدات من لحمية تكاثرية مغطاة بالظهارية . في بعض الأورام هذه الاندخالات تمتد إلى المنطقة الكيسية .
- ✓ يتم تمييز الأورام الورقية عن الغدومات الليفية الأكثر شيوعاً على أساس النمط الخلوي . , النشاط الانقسامى , الكشم النووي , النمو اللحمي و الحواف الارتشاحية . ويقسم الورم لدرجتين: منخفضة وعالية
- ✓ الآفات منخفضة الدرجة تشبه الغدومات الليفية لكنها أكثر خلوية و تتضمن مظاهر انقسامية و الحواف غير منتظمة.
- ✓ الآفات ذات الدرجة العالية (الأخطر) ربما تكون صعبة التمييز عن أورام النسيج اللحمي الرخو الأخرى و يمكن أن تحتوي على عقيدات من التمايز الميزانشيمي (كمثال عليها الساركوما العضلية المخططة , و الساركوما الشحمية)
- ✓ غالبية الأورام ذات الدرجة العالية تتميز بوجود فرط تعبير جيني عن HER2/neu ✓

- Phyllodes tumors must be **excised with wide margins** or by mastectomy to avoid local recurrences.
- Axillary lymph node dissection **is not indicated**, because the incidence of nodal metastases (as for other sarcomas) is exceedingly small.
- The majority are low-grade tumors that may recur locally but only rarely metastasize.
- Rare high-grade lesions behave aggressively, with frequent local recurrences and distant **hematogenous metastases** in about one third of cases. **Only the stromal component metastasizes**

يمكن استئصال الأورام الورقية بحواف عريضة بواسطة استئصال الثدي الواسع و ذلك لاستبعاد النكس الموضعي. استئصال العقد الابطية الابطية غير مستطاب , لأن حدوثية النقائل الى العقد . كما في أورام اللحمية الأخرى) هي صغيرة للغاية . (هام) .. اي نستأصل بحواف واسعة ولكن دون تجريف للعقد

الغالبية العظمى من السرطانات منخفضة الدرجة يمكن أن تنكس موضعيا لكن نادرا ما تعطي نقائل . في حالات نادرة الآفات ذات الدرجات المرتفعة تتصرف بشكل عنيف , مع نكس موضعي متكرر و نقائل دموية بعيدة في حوالي ثلث الحالات , فقط المكون اللحمي هو ما يرتشح ويعطي نقائل.



Carcinoma arising in the male breast

- is a rare occurrence. The overall incidence in men is only 1% of that in women.
- Risk factors are similar to those in women and include
 - first-degree relatives with breast cancer,
 - decreased testicular function (e.g., Klinefelter syndrome),
 - exposure to exogenous estrogens,
 - increasing age, infertility, obesity, prior benign breast disease,
 - exposure to ionizing radiation, and residency in Western countries.
- Gynecomastia does not seem to be a risk factor.
- From 5-15% of cases in males are attributed to germline **BRCA2** mutations.
- There is a 60-75% chance of a **BRCA2** mutation in families with at least one affected male.
- From 3-8% of cases are associated with Klinefelter syndrome.
- The pathology of male breast cancer is remarkably similar to that of cancers seen in women.
- The expression of molecular markers and prognostic factors are similar in men and women.
- Because breast epithelium in men is limited to large ducts near the nipple, carcinomas usually present as a palpable subareolar mass, 2-3 cm in size.

السرطانة الناشئة في الثدي الذكري :

- هو تظاهر نادر ، إجمالي الحدوث لدى الرجال هو حوالي ١ % من نسبته لدى الإناث .
- عوامل الخطورة مشابهة لمثيلاتها لدى النساء ، و تتضمن :
 - أقارب من الدرجة الأولى مصابين بسرطان الثدي.
 - نشاط خصبوي منخفض (كما في متلازمة كلاين فلتر)
 - التعرض للاستروجينات من مصدر خارجي .
 - التقدم في العمر ، العقم ، السمنة ، آفة الثدي سليمة سابقة .
 - التعرض للإشعاع المؤين .
- الثدي لا يبدو كعامل خطورة (هام).
- حوالي ٥ إلى ١٥ % من الذكور مرتبطين بطفرات تكاثرية في الجين **BRCA2**
- هناك احتمالية لتواجد طفرات في الجين **BRCA 2** لدى العائلات التي تحتوي فرد واحد مصاب بسرطان الثدي بنسبة ٦٠ إلى ٧٥%
- حوالي ٣ إلى ٨ % من الحالات مرتبطة بمتلازمة كلاينفلتر .
- التشريح المرضي لسرطانة الثدي لدى الذكور مشابهة لمثيلاتها لدى الإناث .
- التعبير عن الواسمات الجزيئية و عوامل الإنذار مشابهة لتلك لدى الإناث .
- لأن ظاهرية الثدي لدى الذكور تكون محدودة بالفتيات الكبيرة قرب الحلمة ، فإن السرطانات عادة ما تتظاهر بكتلة مجسوسة حول الهالة حوالي ٢ إلى ٣ سم حجما .

- Nipple discharge is a common symptom.
- The carcinoma is situated close to the overlying skin and underlying thoracic wall, and even small carcinomas can invade these structures and ulcerate through the skin.
- Dissemination follows the same pattern as in women, and axillary lymph node involvement is present in about half of cases at the time of diagnosis.
- Distant metastases to the lungs, brain, bone, and liver are common.
- Although men present at higher stages, prognosis is similar in men and women when they are matched by stage.
- Most cancers are treated locally with mastectomy and axillary node dissection. The same systemic treatment guidelines are used for men and women, and response rates are similar

- النخر الحنمي هو عرض شائع .
- السرطانة تتوضع بشكل قريب من الجلد المغطي لها و جدار الصدر خلفها , لذلك فحتى السرطانات الصغيرة ممكن أن تغزو هذه البنى و تسبب تقرحات عبر الجلد .
- الانتشار يتبع نفس النمط الحاصل لدى النساء .
- شمول العقد اللمفية الإبطية يظهر في حوالي نصف الحالات في وقت التشخيص .
- النقائل البعيدة إلى الرئتين و العظام و الدماغ شائعة .
- على الرغم أن الرجال يعرضون على التشخيص في المراحل المتقدمة فإن الإنذار لدى الذكور و الإناث متعادل في كل درجة .
- معظم الأورام يتم معالجتها موضعياً بواسطة الاستئصال التام للثدي و تجريف العقد الإبطية , نفس القواعد العلاجية الجهازية متبعة لدى كل من الذكور و الإناث , و معدلات الاستجابة للعلاج تكون متساوية

تم العمل

نشكر الله

AYHAM BAKOUR AL HALLAK

AHMAD NOUR SULEIMAN